

W. Hiller

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0005

HOCHDRUCKPROBLEME IN DER SICHT DES ELEKTROLYT-HAUSHALTES
UND MODERNER THERAPEUTISCHER MÖGLICHKEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
WALTER HILLER
approbierter Arzt
aus Mainz



Dekan: Prof. Dr. Bredt
Referent: Prof. Dr. Spitzbarth
Tag der mündl. Prüfung: 20. November 1962

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

Die Kenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Hochdruckleidens sind trotz zweifellos bedeutender Fortschritte in der klinischen und experimentellen Forschung der letzten Jahre immer noch sehr lückenhaft. Auch heute ist nur in Einzelfällen mit der Erkennung der Grundstörung die arterielle Hypertonie als Symptom erfolgreich zu behandeln, oft kann die Therapie noch keine kausale sein.

Im letzten Jahrzehnt sind auf Grund verschiedenster Theorien über auslösende Mechanismen bzw. über mögliche "betroffene Zentren mit Fernwirkung" entsprechende Behandlungsversuche unternommen worden, ohne daß es jedoch dadurch gelungen wäre, das Krankheitsgeschehen aufzuklären. Zweifellos ist es in gewissem Sinne in den letzten Jahren noch schwieriger geworden, insofern ein übersichtliches Bild zu entwerfen, als zahlreiche, teilweise einander widersprechende Hypothesen vertreten werden und die Versuchsergebnisse keineswegs einheitlich sind.

Dem erhöhten Blutdruck können verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen; zweckmäßigerweise wird man eine primäre oder essentielle (genuine) Hypertonie von einer sekundären Hypertonie, deren Ursache man wohl kennt, deren blutdrucksteigernde Mechanismen im einzelnen aber auch noch nicht vollständig bekannt sind, unterscheiden (siehe dazu auch unten).

Auf Grund des Wissens um die Häufigkeit auftretender Komplikationen im Verlaufe des Hochdruckleidens ist es trotz aller Schwierigkeiten unbedingt notwendig, daß neben der Früherkennung und Früherfassung die Feststellung der eigentlichen Causa angestrebt und die Betroffenen einer frühzeitigen und somit möglichst erfolgreichen Therapie zugeführt werden, zumal in einem ansehnlichen Prozentsatz durch eine chirurgische Intervention - gedacht ist vor allem an einseitig renal bedingte Hypertonien - eine vollständige Heilung sich erreichen läßt. Zum anderen müssen für eine erfolgversprechende internistische Behandlung die heute bekannten bzw. gesicherten verschiedenen Angriffsmöglichkeiten im Komplexgeschehen des Hochdrucks Berücksichtigung finden, da, wenn auch oft keine Heilung, so doch eine Senkung des systolischen wie auch diastolischen Druckes erreicht werden kann und die Prognose des Leidens sich dadurch günstiger beurteilen läßt.

Der Sinn dieser Dissertation ist, die heute bekannten bzw. diskutierten pathogenetischen Faktoren des Hochdruckleidens herauszuarbeiten und außer-

dem einen der neueren antihypertensiven Stoffe in seiner Wirkung anhand von Kreislaufanalysen, aber auch in seinem Einfluß auf den Mineralhaushalt bzw. Mineralstoffwechsel zu studieren und daran anschließend eigene Schlüsse hinsichtlich der Pathogenese des Bluthochdrucks zu ziehen und abzuwägen, ob die Behandlung mit dem Pharmakon sinnvoll ist bzw. von ihm etwas erwartet werden kann.

Bei höheren Lebewesen wird die Organ- bzw. Zellversorgung durch Blutgefäße gewährleistet; durch sie wird eine rasche und regelmäßige Zirkulation der Nährflüssigkeit, dem Blut, und ein Austausch lebenswichtiger Stoffe nach den physikalischen Gesetzen sichergestellt.

Durch das Herz, das eine zentrale Pumpe darstellt, und durch kontraktile Elemente in den Gefäßwänden wird das Blut in Bewegung gehalten. Im Herzen wird durch die Anspannung der Muskelfasern ein Druck erzeugt, der zunächst auf die großen elastischen Arterien übertragen wird. Es kommt zu einer sog. systolischen Welle mit Dehnung der elastischen Gefäße; dadurch entsteht ein "Windkessel", wobei der resultierende Rückstoß für eine kontinuierliche Fortbewegung der Blutsäule sorgt. Peripherwärts, in den herzfernen Organgebieten, findet sich bei abnehmender lichter Weite der Gefäße eine mehr muskelreiche Wand; dieser Gefäßtyp kann über Muskelkontraktionen seine lichte Weite ändern (Arteriolengebiet); er liegt vor dem Übergang in ein weit aufgegliedertes, fein verästeltes Gefäßgebiet, dem Kapillargebiet. Der Wandel in der Gefäßstruktur erklärt sich aus den diesen letzten Gefäßabschnitten obliegenden Aufgaben; in ihnen erfolgt die Verteilung des Blutes (Arteriolengebiet) bzw. der eigentliche Stoffaustausch (Kapillargebiet).

Für die Höhe des "Blutdrucks" in den Gefäßen ist das Arteriolengebiet entscheidend, wenn auch der arterielle Druck zunächst sich aus der Kontraktionskraft des Herzmuskels und der Gefäßwandspannung errechnet; das periphere arterielle Gefäßgebiet bestimmt im wesentlichen durch Tonusveränderungen den "peripheren Widerstand".

Durch ein sinnvoll eingespieltes System von nervalen und chemischen Kreislaufregulationsmechanismen ist der Organismus unter normalen Bedingungen jederzeit in der Lage, eine für den lebenswichtigen Stoffaustausch in den Organen annähernd konstante Blutdruckhöhe aufrecht zu erhalten. Eine pathologische Blutdrucksteigerung ist in jedem Falle Ausdruck einer in bestimmter Richtung gestörten lebenswichtigen Funktion.

Ein dem "Abstrom" des Blutes sich entgegensetzender Widerstand, der bei

der etwa zeitlich konstanten und laminären Strömung in den peripheren Gefäßen annähernd durch das Poiseuille'sche Gesetz bestimmt wird, errechnet sich aus der Formel

$$W = \frac{8\eta \times l}{\pi \times r^4}$$

wobei η die Viscosität, l die Länge der Röhre und r den Radius des Gefäßquerschnittes darstellen.

Wenn der Kreislauf aus starren Röhren bestünde, würde der Druck in denselben nach dem Poiseuille'schen oder Ohm'schen Gesetz

$$P = i \times W$$

betragen, das heißt der Druck würde proportional der Stromstärke i und dem Widerstand W sein.

Für die Höhe des Blutdruckes im arteriellen System ist die Größe des Blutstroms (Stromstärke, wie sie im Schlagvolumen bzw. auf längere Sicht im Minutenvolumen ausgedrückt ist), der Fassungsraum und die Elastizität der Wandungen des Systems und schließlich die Höhe des Strömungs- oder peripheren Widerstandes maßgebend, wobei der Gesamtquerschnitt der Strombahn eine recht erhebliche Rolle spielt, während die Viscosität des Blutes dagegen in den Hintergrund tritt.

(Nach der Poiseuille'schen Formel verhält sich die innere Reibung umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Röhrenradius, so daß kleinste Änderungen des Arterien durchmessers recht große Änderungen des Strömungswiderstandes bewirken müssen. Die größte Bedeutung für die Höhe des Blutdruckes haben somit die Änderungen der Gefäßweite, d.h. die Änderungen des Gesamtquerschnitts).

Nach Erforschung der den Blutdruck bestimmenden mechanischen Grundlagen wurde zunächst eine Einteilung der Hochdruckformen nach kreislaufmechanischen Gesichtspunkten vorgenommen.

Mit Hilfe der von RANKE und BRÖMSER sowie WEZLER und BÖGER entwickelten kreislaufanalytischen Methoden ist man heute in der Lage, die die Blutdruckhöhe bestimmenden Kreislauffaktoren am Menschen zu bestimmen.

WEZLER und BÖGLER unterschieden auf Grund kreislaufmechanischer Gesichtspunkte

einen cardialen Hochdruck (Schlag- oder Minutenvolumenhochdruck),
einen Elastizitätshochdruck,
einen Widerstandshochdruck,
(einen Kombinationshochdruck).

und umrissen damit die physikalischen Möglichkeiten der Entstehung des Hochdrucks.

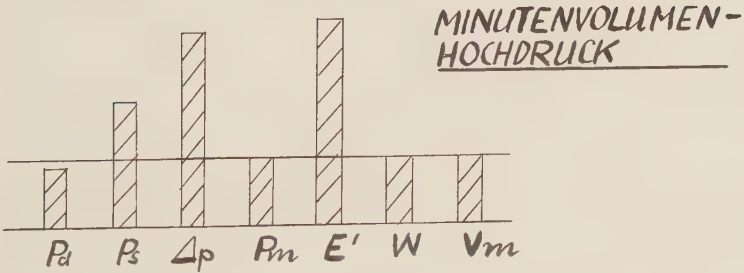
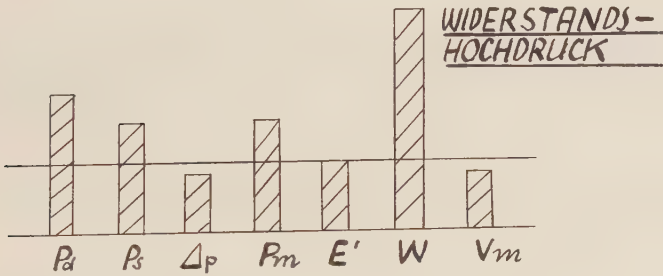
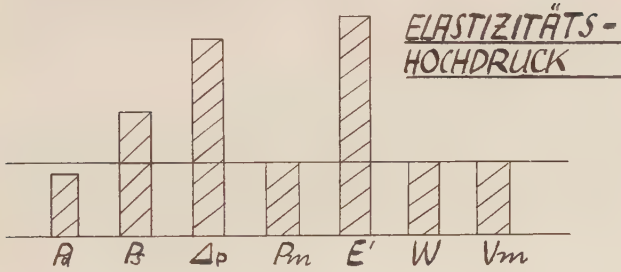
Der cardiale Hochdruck als Ausdruck einer cardialen Hypercirculation kann entweder durch Frequenzsteigerung oder durch Vergrößerung des Schlagvolumens zustande kommen, doch hat die Vergrößerung des Schlagvolumens die größere Bedeutung, da im allgemeinen eine Tachycardie nicht zum Hochdruck führt. So findet sich ein Schlagvolumenhochdruck z. B. bei verschiedenen Herzerkrankungen wie der Aorteninsuffizienz; allerdings können auch verschiedene Formen der sog. essentiellen Hypertonie haemodynamisch auf einen Schlagvolumenhochdruck zurückgeführt werden. Die charakteristischen haemodynamischen Zeichen des Schlagvolumenhochdrucks bestehen vorwiegend in einer Erhöhung des systolischen, weniger des diastolischen Blutdrucks; der elastische und periphere Widerstand ist - wie die Abbildung zeigt - im allgemeinen nicht erhöht.

Zum Elastizitätshochdruck kommt es meist durch sklerotische Veränderungen der Aorta und der größeren elastischen Gefäße infolge Elastizitätsverlustes. Bei dieser Hochdruckform findet sich ebenfalls der systolische Druck erhöht, der diastolische Druck ist meist normal oder niedrig.

Der Widerstandshochdruck kommt durch eine Erschwerung des Blutabflusses in der Peripherie infolge Arteriolenkontraktion zustande. Die charakteristischen Kennzeichen des Widerstandshochdrucks sind sowohl die Erhöhung des systolischen als auch des diastolischen Druckes.

Aus den in vielen Jahren wissenschaftlicher Hochdruckforschung gewonnenen Eindrücken wird angenommen, daß die hier aufgezeichneten "klassischen Hochdruckformen" in der Praxis selten sind und daß es sich vielmehr - soweit erkennbare primäre Ursachen ausgeschlossen werden können - um Kombinationshochdruckformen handelt, wobei vor allem an die uns heute noch vor ganz besonders große Schwierigkeiten stellende sog. essentielle Hypertonie gedacht ist.

GRAPHISCH DARGESTELLT ERGEBEN DIE DREI HOCHDRUCKTYPEN
NACH WEZLER FOLGENDES BILD:



DIAST. DRUCK = P_d SYST. DRUCK = P_s BLUTDRUCK-
 AMPLITUDE = Δp MITTLERER DRUCK = P_m
 ELAST. WIDERSTAND = E' PERIPHERER
 STRÖMUNGSWIDERSTAND = W MINUTENVOL. = V_m .

Der arterielle Blutdruck ist ein Teil eines komplizierten Mechanismus zur Regulation der Gewebsdurchblutung; er hängt von einer Vielzahl von Teilfaktoren ab, die normalerweise untereinander im Gleichgewicht stehen. Wenn sich ein Faktor ändert, ändern sich alle übrigen, da der Organismus immer bestrebt ist, das Gleichgewicht wiederherzustellen.

Nach SARRE stellt die arterielle Hypertonie die Resultierende einer Konstellation von Teilfaktoren dar, von denen einer oder auch keiner mehr oder weniger dominierend ist; es handelt sich um eine Dysregulation des gesamten Kreislaufsystems, um eine Einregulierung auf ein pathologisches Blutdruckniveau.

Bei der klinischen Einteilung der arteriellen Hypertonie wird in der Regel von einem dominierenden Faktor ausgegangen; es hat sich hierbei die Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten weit besser als eine Unterteilung nach kreislaufanalytischen Untersuchungsergebnissen bewährt.

Wie schon festgestellt, unterscheidet man den primären oder essentiellen Hochdruck vom symptomatischen oder sekundären Hochdruck.

Die Einteilung wurde wie folgt vorgenommen:

- A) Primärer oder essentieller Hochdruck (90-95% aller Hochdruckformen).
- B) Symptomatischer oder sekundärer Hochdruck
 - I) renal bedingte Hypertonien
 - II) endokrin bedingte Hypertonien
 - III) neurogen bedingte Hypertonien
 - IV) cardio-vascular bedingte Hypertonien.

Da die Ursachen der sekundären Hypertonien, wie schon die Einteilung erkennen läßt, im großen und ganzen bekannt, die blutdrucksteigernden Mechanismen aber zum überwiegenden Teil noch ungeklärt sind, sich jedoch auf Grund von Hypothesen dabei Anknüpfungspunkte an die Genese der essentiellen Hypertonie ergeben, wird entsprechend der Aufgabe dieser Arbeit in den folgenden Ausführungen im wesentlichen eine universelle Betrachtung erfolgen.

Zunächst soll erwähnt werden, daß die Höhe des normalen Blutdrucks vom Lebensalter abhängig ist. So ist der Blutdruck in der Kindheit im Durchschnitt niedriger als beim Erwachsenen. Beim Neugeborenen beträgt der

systolische Druck im wachen Zustand zwischen 80 bis 90 mm Hg, im Schlaf zwischen 50 bis 80 mm Hg und steigt bis zum Schulalter auf 90 bis 100 mm Hg an; im Lebensalter der Geschlechtsreife beträgt er im Durchschnitt 105 bis 125 mm Hg.

Dieser Wert kann etwa bis zum 40. Lebensjahr beibehalten werden; mit zunehmendem Alter kommt es jedoch physiologischerweise zu einer mäßigen Steigerung. Im Greisenalter ist ein systolischer Druck von 160 bis 170 mm Hg noch als normal anzusehen; beim Mann werden jedoch auch in diesem Alter nicht selten systolische Blutdruckwerte von 120 mm Hg und niedriger gefunden, während bei Frauen vom 40. Lebensjahr an ein Ansteigen des Blutdrucks häufiger festzustellen ist.

Im übrigen müssen auch physiologische Tagesschwankungen berücksichtigt werden, die durchschnittlich bei Normotonikern systolisch mit 10 bis 20 mm Hg anzunehmen sind.

Der diastolische Druck ist weniger größeren Tagesschwankungen unterworfen; auch Altersschwankungen sind bei ihm nicht so erheblich. Die obere Grenze des Normalbereiches des diastolischen Blutdrucks liegt bei 95 mm Hg.

Nach BILECKI findet sich eine Häufung an Hochdruckerkrankungen, d.h. an essentiellen Hypertonien, bei denen nach dem klinischen Einteilungsschema eine Ursache nicht ohne weiteres festzustellen ist, am Beginn des 5. Lebensjahrzehnts; sowohl bei Männern als auch bei Frauen liegt dabei der Gipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Der Beginn der Hochdruckerkrankung wird jedoch schon bei dazu neigenden Personen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr beobachtet (PERERA).

In neuerer Zeit konnte eine Zunahme der sog. juvenilen Hypertonien (17. bis 25. Lebensjahr) beobachtet werden, wobei nach einer Veröffentlichung von HINES in 51% der Fälle ein Übergang zu einem chronischen Hochdruckleiden zu erkennen war. (TAUSSIG u. REMSEN beschrieben eine essentielle Hypertonie bei einem 2-jährigen Knaben.)

Nicht selten führt die Neigung Jugendlicher zu emotionellen Blutdrucksteigerungen zur späteren Entwicklung einer Hypertonie; LEVY und Mitarb. berichteten 1944 über ihre Beobachtungen bei amerikanischen Offizieren, nach denen diejenigen, die vor dem 30. Lebensjahr zeitweilige Blutdrucksteigerungen hatten, in späteren Jahren achtmal häufiger an einer sog. essentiellen Hypertonie erkrankten als solche mit ursprünglich normalen Werten.

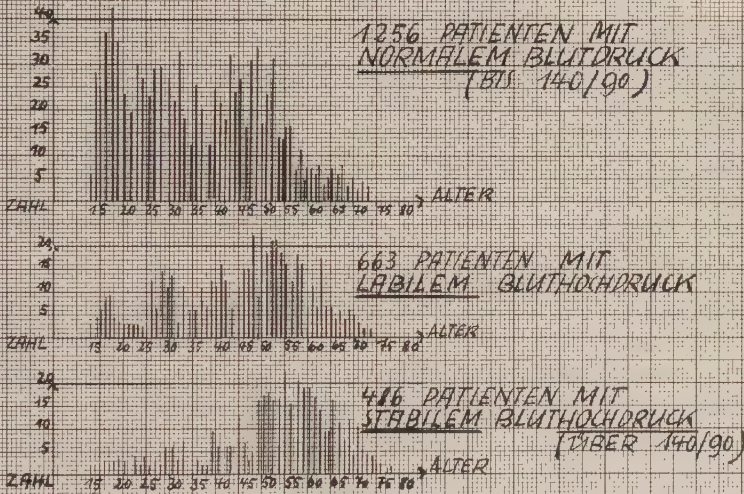
Nach FISHBERG läßt sich im Rahmen des Hochdruckleidens ein prähypertoni-sches Stadium, ein Stadium der labilen Hypertonie, des fixierten Hochdrucks und schließlich als besondere und keineswegs obligate Verlaufsform die ma-ligne Hypertonie (VOLHARD und FAHR) unterscheiden. Die Dauer jeden Sta-diums kann verschieden gefunden werden, die Aufeinanderfolge der Stadien erscheint keineswegs gesetzmäßig; jedes Stadium kann Dauerstadium sein.

Aufgefallen ist bei der primären arteriellen Hypertonie eine geographisch un-terschiedliche Verbreitung; zweifellos wird sie bei naturnahe lebenden Völ-kern wie zum Beispiel den Negern Afrikas und bei der asiatischen Bevölkerung nur selten angetroffen, doch tritt interessanterweise - und für die Pathogene-se des Leidens sicherlich bedeutsam - die Erkrankung auch bei diesen Men-schen in Erscheinung, wenn die Lebensformen und -gewohnheiten der westli-chen Welt angenommen werden.

Die Abhängigkeit des Blutdrucks von erblichen Einflüssen geht aus Familien- und Zwillingsuntersuchungen hervor (WEITZ); die Bereitschaft zu einer Hyper-tonie scheint als dominantes Merkmal vererbbar. Auch konstitutionelle Fak-toren dürften nach den gemachten Beobachtungen in der Pathogenese der es-sentiellen Hypertonie ganz allgemein eine sehr wesentliche Rolle spielen (HOFF u. LOSSE).

Sehr aufschlußreich waren Untersuchungen über die Verteilung der Hypertoni-ker auf einzelne Berufe (WEISS; GILLESPIE). Personen mit leichter Arbeit er-kranken häufiger an einem Bluthochdruck als schwerarbeitende Menschen. Er-klärt wurde dieses Verhalten damit, daß eine anstrengende Muskeltätigkeit periphere Gefäßerweiterungen verursacht, die zur Senkung des peripheren Ge-fäßwiderstandes führen (WEITZ).

Ein anderer und für die weiteren Ausführungen hinsichtlich der Pathogenese des essentiellen Hochdrucks sehr bedeutsamer Faktor ist in dem Einfluß der Ernäh-rung zu sehen (BILECKI). Man darf annehmen, daß eine der Ursachen des sel-tenen Auftretens des Hochdrucks bei Naturvölkern in der vegetarischen Ernäh-rung begründet liegt; zweifellos wird die Hochdruckentwicklung durch eine vorwiegend fleisch- und cholesterinreiche Ernährung begünstigt. Die auffal-lende Minderung an Hochdruckkranken in Deutschland während des Krieges und der Nachkriegszeit wurde auf eine Mangelernährung mit hochgradiger Ein-schränkung des Eiweißanteils zurückgeführt. Interessanterweise wird ja auch das Hochdruckleiden häufiger bei Fettsüchtigen als bei Normalgewichtigen gefunden (ADELSBERG; LANDSBERG). An dieser Stelle muß auch auf die blutdrucksenkende Wirkung einer noch besonders zu beschreibenden kochsalz-armen Diät hingewiesen werden (ALLEN; VOLHARD).



ÜBERSICHT ÜBER DIE VERTEILUNG DER NORMALEN
UND LABILEN BLUTDRUCKWERTE SOWIE DER
STABILEN HYPERTONIKER IN DEN EINZELNEN
LEBENSALTERN.

NACH J. MOELLER UND H. E. SCHÄFFER:
MÜNCH. MED. WISCHR. 13/1960.

Zur Ätiologie der primären Hypertonie wurden zwei Theorien aufgestellt,
die neuro-hormonale Theorie,
die renal-humorale Theorie,

wobei es allerdings klar war, daß eine präzise Abgrenzung nicht möglich ist,
da dieser Hochdruckform wahrscheinlich nur in den seltensten Fällen ein
pathologischer Mechanismus zugrunde liegt.

Die neuro-hormonale Theorie besagt, daß eine Übererregbarkeit
der Vasomotorenzentren und Regulationszentren im hypothalamisch-diencepha-
len Bereich sowie eine abnorme Gefäßreaktion auf normale Reize in der Pa-
thogenese der Hypertonien eine Rolle spielt. Die Theorie stützt sich auf den
Nachweis von blutdruckregulierenden Zentren im Gehirn und glaubt, auf die
außerordentliche Sensibilität und Labilität dieser Zentren gegenüber reflek-
torischen, hormonalen, infektiösen, toxischen, psychischen und physischen
Einflüssen verweisen zu dürfen.

Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems in der Pathogenese der Hyper-
tonie wurde ganz besonders von KÄHLER, RAAB und auch anderen Autoren
herausgestellt; sie erklären den Hochdruck als rein zentrogen ausgelöst und
nehmen dabei eine Sensibilisierung des Gefäßsystems von zentral an.

Keinen Zweifel dürfte es heute an der Bedeutung der Nebennieren und ihrer
Hormonsysteme in diesem Zusammenhang geben; auf Grund klinischer Beob-
achtung und experimenteller Forschung wurde diese Annahme mehr und mehr
bestätigt. Mit größter Wahrscheinlichkeit erhält die Nebenniere von überge-
ordneten Zentren (Hypophyse und Zwischenhirn) hierbei ihre Impulse und
nimmt so über noch zu beschreibende Mechanismen auf die Blutdruckregulie-
rung Einfluß. Die bei der Masternährung beobachtete Blutdruckerhöhung dürf-
te ihre Ursache in einer dabei meist nachzuweisenden Nebennierenhyperpla-
sie haben, welche wiederum durch eine Fehlregulation im Hypophysen-Zwi-
schenhirnsystem zustande zu kommen scheint.

Die renal-humorale Theorie beruht auf der Vorstellung von der zen-
tralen Bedeutung der Niere für die essentielle Hypertonie (HARTWICH; GOLD-
BLATT, KAHN, BRADEN, HOYT; PAGE).

Die GOLDBLATT'sche Schule stützt sich auf den Nachweis der Identität mit
dem Drosselungshochdruck und der aus dem Experiment gewonnenen Erkennt-
nis, daß sich mit dem Preßsaft ischämischer Nieren ein Hochdruck erzielen
läßt und somit pressorische Stoffe im Blut von Hypertonikern vorhanden sein
müssen.

GOLDBLATT ist es durch eine über Jahre durchgeführte Drosselung der Nierenarterien bei Hunden gelungen, den Symptomenkomplex des essentiellen Hochdrucks nachzuahmen, wobei er zur Erklärung der Blutdrucksteigerung einer Konzeption von VOLHARD folgend den Renin-Hypertensinmechanismus heranzog. (Durch eine Minderdurchblutung der Nieren - die vielerlei Ursachen haben kann - soll es infolge einer Ischämie zu einer Aktivierung des Renins kommen, welches eine Umwandlung des Hypertensinogens in Hypertensin bzw. Angiotensin bewirkt, das dann wiederum das in der Nebenniere gebildete Mineralocorticoid Aldosteron aktiviert; das Aldosteron wäre dabei letztlich für den Hochdruck verantwortlich, eine direkte Gefäßwirkung des durch eine Ischämie stimulierten Renins wurde von GOLDBLATT allerdings auch noch für möglich gehalten.)

Die Auffassungen von der zentralen Bedeutung der Nieren beim Bluthochdruckgeschehen sind vor allen Dingen von NONNENBRUCH; SIEBECK und ARNOLD sehr in Frage gestellt worden.

Auf Grund vielfältiger Untersuchungen hat man bisher anatomisch oder funktionell bedingte Veränderungen der Nierengefäße im Anfangsstadium der primären Hypertonie nicht finden und somit Veränderungen ausschließen können, die eine Minderdurchblutung der Nieren erklären würden. Die zahlreichen, im Frühstadium einer essentiellen Hypertonie vorgenommenen bioptischen Untersuchungen nach Sympathicodectomie von CASTLEMAN u. SMITH-WICK müssen in diesem Zusammenhang besonders erwähnt werden.

Hinsichtlich des Nachweises pressorischer Stoffe im Blut von Hypertonikern sind die Ansichten auf Grund verschiedener Ergebnisse noch sehr unterschiedlich. Nach Angaben von SKEGGS, KAHN, SHUMWAY fanden sich bei quantitativen Hypertensinbestimmungen im Blut normotoner und hypertonischer Menschen nur geringe Unterschiede; die gefundenen Mengen an Hypertensin konnten nicht als ausreichend zur Erklärung der Blutdrucksteigerung bei essentieller Hypertonie angesehen werden, zumal sie bei der renalen Hypertension beträchtliche Erhöhungen des Hypertensin-Spiegels im Blut nachweisen konnten.

In den letzten Jahren haben nun mehr und mehr Störungen im Mineralhaushalt für die Pathogenese des Bluthochdrucks und dabei insbesondere der seit langem bekannte hypotensive Effekt einer kochsalzarmen Kost bzw. die Erkenntnis, daß ein Kochsalzentzug sich auf das Bluthochdruckleiden günstig

auswirkt, an Bedeutung gewonnen. Die Hochdruckforschung trat nach der Herstellung von Pharmaka, die zu einer Verminderung des Kochsalz-Gehaltes im Organismus führen, dabei den Allgemeinzustand des Pat. nicht wesentlich beeinträchtigen und keine toxischen Nebenwirkungen erkennen lassen, in ein neues Stadium.

Die salzarme Kost war zum ersten Mal im Jahre 1904 von AMBARD u. BEAUJARD zur Hochdruckbehandlung empfohlen worden, doch erst 1920 haben ALLEN u. SHERILL über die blutdrucksenkende Wirkung einer salzfreien Kost bei der arteriellen Hypertonie berichtet, und noch später wurden die erzielten Beobachtungen durch VOLHARD u. a. bestätigt.

Nachdem die durch eine Kochsalzreduzierung in der Nahrung erzielten Resultate bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie recht überzeugend waren und der renal bedingte Hochdruck auf solche Maßnahmen nicht ansprach (SCHLECHT), wurde es dann auch deutlich, daß in der Pathogenese der primären gegenüber der sekundären Hypertonie doch recht erhebliche Unterschiede bestehen müssen. Im Verlaufe der Hochdruckforschung war beobachtet worden, daß Personen, die auf eine Kochsalzeinschränkung mit einem Blutdruckabfall reagierten, nach Kochsalzzulage wieder einen Anstieg des Blutdrucks zeigten (DAHL). Jetzt gewannen auch frühere Untersuchungsergebnisse von McQUARRIE aus dem Jahre 1935 an Bedeutung: er hatte beobachtet, daß eine Salzzulage zur Diät auch bei normotensiven Versuchspersonen, wenn auch nur für kurze Zeit, zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks führte.

Hinweise für Zusammenhänge zwischen Hypertonie und Mineralstoffwechsel wurden andererseits aus der Tatsache gewonnen, daß Hypertoniker mehr Kochsalz und Wasser ausscheiden als Normotoniker, u. a. aber auch daraus, daß entsprechend dem Mehr- und Minderverbrauch von Kochsalz das Hochdruckleiden sich verschieden häufig verbreitet findet. So ist z. B. in Japan der hohe Blutdruck im Norden gegenüber dem Süden sehr viel häufiger festgestellt worden; der Kochsalzverbrauch beträgt im Durchschnitt im Norden Japans 26 g täglich gegenüber 14 g täglich im Süden. In diesem Zusammenhang ist es sicherlich auch interessant, daß die Haupttodesursache in Japan cerebrovasculäre Komplikationen eines Bluthochdrucks sind.

Früher wurde der tägliche Kochsalzbedarf des Menschen auf etwa 15 g geschätzt, man hielt diese Menge zur Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichts für notwendig. Aus statistischen Erhebungen ergibt sich jedoch, daß die Eskimos täglich nur 4 g, die Marshall-Insu-

laner rund 7 g, weiße männliche Amerikaner etwa 10 g Kochsalz täglich zu sich nehmen.

Auf Grund sorgfältiger Stoffwechseluntersuchungen hat sich ergeben, daß bei Personen mit normaler Nierenfunktion eine ausgeglichene Kochsalzbilanz durch tägliche Gaben von weniger als 1 g aufrecht erhalten werden kann.

Die aus den gemachten Beobachtungen gewonnenen Erkenntnisse dürfen dahingehend zusammengefaßt werden, daß für eine beabsichtigte Auswirkung einer alimentären Kochsalzrestriktion auf den Blutdruck die tägliche Kochsalzzufuhr unter 1,0 g liegen muß.

Nachdem es auf Grund vielerlei Beobachtungen am Menschen als sicher angesehen werden durfte, daß das Kochsalz in der Pathogenese des Hochdruckleidens eine entscheidende Rolle spielt, wurde versucht, durch Tierexperimente näheren Einblick in die dabei sich abspielenden Reaktionen und Zusammenhänge zu gewinnen.

LENEL und Mitarb. konnten bei Küken, SAPIRSTEIN und Mitarb. bei Ratten und FUKUDA bei Kaninchen durch eine Salzfütterung und Flüssigkeits-einschränkung - es wurde hypertonische Salzlösung gegeben - eine arterielle Hypertonie erzeugen. MENEELY und Mitarb. gelang es, durch die alleinige Verabreichung von Natriumchlorid im Überschuß, bei Ratten einen Bluthochdruck hervorzurufen; aufgefallen ist ihm dabei, daß mit steigendem Kochsalzangebot die Häufigkeit und der Schweregrad der Hypertension zunimmt.

Andererseits haben die Tierexperimente aber auch gezeigt, daß bei nur kurzdauernder Salzfütterung sich sehr häufig ein Blutdruckanstieg nicht einstellte; es wurde gefunden, daß dabei junge Tiere anfälliger sind und die Entwicklung der manifesten Erkrankung gewöhnlich ein Drittel oder mehr der zu erwartenden Lebenszeit erfordert. In diesem Zusammenhang war dann auch bedeutsam, daß man eine Salzfütterung während des ganzen Lebens einer Tierkolonie fortsetzen konnte und dann doch 20% der Tiere frei von einem Hochdruck blieben (DAHL; MENEELY und Mitarb.); für dieses Verhalten wurde ein "Anlagefaktor" angeschuldigt, bzw. eine "verschiedene Verwertung des Kochsalzes" für wahrscheinlich gehalten (PICKERING). Dafür, daß der Salzeffekt bis zur Manifestation einer Hypertension über eine beträchtliche Zeitspanne wirksam sein und möglicherweise schon beginnen muß, bevor die "Reife des Tieres" erreicht ist, könnte das relativ sel-

tene Auftreten einer essentiellen Hypertonie beim Menschen vor dem 4. Lebensjahrzehnt sprechen.

Hinsichtlich der Bedeutung des Kochsalzes beim Hochdruck ist schließlich auch die interessante Feststellung erwähnenswert, daß sich an den Mesoappendixgefäßen der "Salzwasser-Ratte" eine besondere Reagibilität des arteriellen Gefäßsystems gegenüber Adrenalin, Noradrenalin und ihren Verwandten beobachten ließ, die sich bei weiterer hoher Kochsalzzufuhr noch deutlich verstärkte (VICK, EDERSTROM, VERGER; ZSOTER).

Für die Hochdruckgenese dürften dann auch die mit verschiedenen Sterolen gewonnenen tiereperimentellen Untersuchungsergebnisse von größerer Bedeutung sein, insofern als sie einige Hinweise für die Bedeutung der Nebennieren in diesem Krankheitsgeschehen erbrachten.

SELYE, HALL und ROWLEY sowie KNOWLTON, LOEB, SEEGALL haben schon 1937 bzw. 1947 darüber berichtet, daß Desoxycorticosteron (DOCA) in Kombination mit Salz zur Hypertension führt. GROLLMANN und Mitarb. konnten als erste demonstrieren, daß die Nebennierenrinden-Hormone nur dann eine Hypertension auslösen, wenn zusätzlich Salz gegeben wird.

In diesem Zusammenhang weiter bedeutsam für die Mitbeteiligung der Nebenniere beim Bluthochdruck ist auch die von WEISSBECKER und STAUDINGER gemachte Beobachtung, daß bei Hypertonikern die Kochsalzentziehung mit einem Absinken der 11-Oxycorticoid-Ausscheidung im Urin einhergeht.

Auch BRAUN-MENENDEZ wies 1957 darauf hin, daß die verschiedenen chemischen und experimentell erhobenen Befunde für eine größere Bedeutung der Nebenniere in der Pathogenese der Hypertonien sprechen. Er betonte dabei, daß nicht nur der Morbus Cushing, dem meist eine Hyperplasie der Nebennieren zugrunde liegt, sich durch erhöhte Blutdruckwerte auszeichnet, sondern auch das Conn-Syndrom, bei dem es zu einer vermehrten Aldosteron-Bildung in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde kommt.

Daß die Nebenniere auch bei Auslösung eines Hochdrucks durch eine experimentelle Nierenischämie eine Rolle spielt, wurde bereits erwähnt; GOLDBLATT konnte 1937 zeigen, daß nach totaler Adrenalektomie ein erhöhter Blutdruck sich wieder normalisierte bzw. ein Hochdruck gar nicht erst auftrat, wenn die Tiere bereits adrenalektomiert waren, bevor man die Nierenarterien stenosierte.

Nach den Untersuchungen von FREGLY (1957) kann allerdings nicht überse-

hen werden, daß die Adrenalektomie die Entwicklung eines experimentellen Hochdrucks nicht verhindert, wenn Kochsalz an die Tiere verfüttert wird; ein für die Hochdruckgenese verantwortlich gemachter hypothetischer Circulus vitiosus Renin - Nebennierenrinde - Kochsalzretention erfährt dadurch in jedem Falle eine Einschränkung.

Die Meinungen gehen noch sehr darüber auseinander, ob der essentielle Hypertoniker vermehrt Aldosteron eliminiert oder nicht (GENEST und Mitarb., LARAGH und Mitarb.); daß die Aldosteron-Inkretion beim Hypertoniker absolut ansteigen muß, hält GROß allerdings auch nicht für unbedingt notwendig.

GROLLMANN, BRAUN-MENENDEZ u. a. halten es nach den gemachten Beobachtungen für wahrscheinlich, daß die Nebennieren für die Pathogenese des Hochdrucks insoweit besondere Bedeutung haben, als sie bei der Elektrolytverteilung im Organismus eine Rolle spielen und sich durch ihre Einwirkung die Permeabilität der Zelle gegenüber Kationen verändert und es so zu einer HistioRetention, d. h. einer Überladung des Gewebes mit Natrium und Wasser kommt.

Die Feststellung, daß diätetischer Natrium-Entzug den Blutdruck senkt bzw. Kochsalzzulagen eine Hypertension auslösen können, gab zu der Fragestellung Anlaß, ob intracelluläre Gewebsveränderungen oder ein Anstieg bzw. eine Verminderung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens, welches u. a. durch den Elektrolyt-Gehalt reguliert wird, für den Wirkungsmechanismus der Natrium-Restriktion auf den Blutdruck verantwortlich sind. (Die scheinbare Zunahme einer Gefäßreagibilität auf Arterenol und Verwandte werfen dabei noch weitere Fragen auf.)

Zunächst sind dazu die Beobachtungen wichtig, nach denen sowohl beim hypertensischen Menschen als auch beim Versuchstier deutliche Abweichungen des Körperelektrolyt- und Wassergehaltes von der Norm festgestellt werden konnten; EICHELBERGER fand als erster einen erhöhten Natrium- und Chlorid-Gehalt und einen verminderten Kalium-Gehalt in der Muskulatur hypertensiver Hunde. LARAMORE und GROLLMANN beobachteten bei Hypertonikern einen erhöhten Natrium-Gehalt in allen untersuchten Geweben, so im Blut, im Gehirn, in der Herzmuskulatur, in der Leber, im Darm, in der quergestreiften Muskulatur, in der Haut und in der Milz und einen entsprechenden Abfall des Kalium-Gehaltes dieser Gewebe; den Chlorid-Ge-

halt fanden sie unterschiedlich, in einigen Geweben, so in der Herzmuskulatur, im Darm, in der quergestreiften Muskulatur und in der Milz erhöht, in anderen - im Gehirn, in der Leber und in der Haut - erniedrigt; der Wassergehalt der Gewebe wurde erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung vermehrt gefunden.

Diese interessanten Feststellungen führten zu dem Schluß, daß auf Grund des unveränderten Gewebswasser-Gehaltes in der Frühphase der Hypertonie die beobachteten Änderungen des Elektrolyt-Gehaltes tatsächlich Verschiebungen in der Zusammensetzung der intracellulären Phase repräsentieren. Nachdem dann aber GROLLMANN und SHAPIRO neben den Änderungen im Elektrolyt- und Wassergehalt im Gewebe bei der Hypertonie des Menschen wie des Hundes eine Ausdehnung des Extracellulärraumes nachweisen konnten, schien auch ein Anstieg des Plasmavolumens mit einer Zunahme des gesamten Körperwassers möglich.

Im weiteren Verlauf der Forschung gewannen weitere experimentelle Untersuchungen größte Bedeutung für die möglichen Wirkungsmechanismen der modernen antihypertensiven Stoffe. So wurde festgestellt, daß beim Hypertoniker nicht nur der Gehalt und die Verteilung von Elektrolyten und Wasser, sondern auch die Reaktion auf Natrium-Belastung und Natrium-Entzug ein anderer ist als beim Normotoniker; FARNSWORTH und BARKER wiesen auf die abnorm schnelle renale Chlorid-Elimination des Hypertonikers hin, während spätere Untersucher nachweisen konnten, daß Patienten mit essentieller Hypertonie intravenös injiziertes Natrium schneller ausscheiden als Personen mit normalem Hochdruck. (COTTIER und Mitarb. erklärten die verstärkte Natriurese mit einem erhöhten intravasalen Druck, während BALDWIN und Mitarb. dafür extrarenale Faktoren verantwortlich machten.)

Als sicher hat sich herausgestellt, daß das abweichende Verhalten des Hypertonikers in bezug auf die Natrium-Ausscheidung vor der Entstehung des Hochdrucks nicht vorhanden ist und sich normalisiert, wenn die Natrium-Zufuhr eingeschränkt wird (HANENSON und Mitarb.).

In diesem Zusammenhang erscheint für die Pathogenese des Hochdrucks noch von Wichtigkeit, daß das gesamte austauschbare Natrium im Körper bei einer Natrium-Einschränkung in der Diät abnimmt und diese Abnahme verhältnismäßig größer als der Wasserverlust ist, dadurch auch eine Wasserverschiebung vom extracellulären zum intracellulären Raum möglich wird (DOLE; ROSS; SAPIRSTEIN).

Bei der durch diätetische Natrium-Einschränkung beobachteten Senkung des

Blutdrucks konnte von GROLLMANN eine Verkleinerung der Herzgröße festgestellt und dadurch die Hypothese der Blutdrucksenkung durch Abnahme des Plasmavolumens, des reduzierten venösen Rückstroms zum Herzen und des verminderten Herz-Minutenvolumens gestützt werden. Daß eine weitere Senkung des Blutdrucks durch Natrium-Restriktion nicht eintritt, wird damit erklärt, daß es durch diese Effekte zu einer Sensibilisierung des Vasomotorenzentrums kommt.

Eine weitere Erklärung für den Blutdruckabfall nach Natrium-Restriktion baut WESTON auf einer dadurch hervorgerufenen Veränderung der renalen Haemodynamik, d.h. dem Abfall der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtration auf. (Ein gelegentlich beobachteter Rest-N-Anstieg im Serum wurde auf diese Weise ebenfalls erklärt.)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der günstige Effekt einer Natrium-Restriktion bzw. eines Natrium-Verlustes in der Hochdruckbehandlung von zahlreichen Untersuchern auf haemodynamische Veränderungen, die vor allem für den Blutdruckabfall im Beginn des therapeutischen Angehens verantwortlich zu machen sind, zurückgeführt wird.

Da jedoch in jüngster Zeit stärkere Zweifel an der alleinigen Richtigkeit dieser These aufgekommen sind und es nicht ausreichend erschien, daß die Wirkung des Kochsalzentzuges beim Hochdruck sich lediglich über eine Verminderung des Plasmavolumens bzw. des gesamten Körperwassers entfaltet und andererseits - wie zum Teil auch schon angeklungen - mit der Erforschung des Mineralstoffwechsels sich mehr und mehr andere Möglichkeiten bzw. Gesichtspunkte abzeichnen, erscheint es angezeigt, dazu noch weitere gesonderte Ausführungen zu machen.

Zur Diskussion steht die Möglichkeit, daß ein Teil des retinierten NaCl beim Hochdruck in die Zellen übergeht und die Kontraktilität der Gefäßmuskulatur dadurch gesteigert wird. Andererseits ergibt sich dann die Frage, ob es durch in den Gefäßwänden retiniertes Kochsalz zu einem Schwellungszustand derselben und damit zu einem erheblichen Anstieg des peripheren Widerstandes und schließlich einer Blutdruckerhöhung kommt.

Das Kation Na stellt in der extracellulären Körperflüssigkeit den höchsten Anteil des Ionen-Bestandes (durchschnittlich 140 mval/l) und ist normalerweise in den Zellen in relativ niedriger Konzentration anzutreffen, während sich umgekehrt K intracellulär als am stärksten vertretenes Kation feststellen läßt und extracellulär sich normalerweise nur in einer Konzentration von 3,5 bis 4,5 mval/l findet (HOLTMEIER).

Experimentelle Untersuchungen haben zweifelsfrei ergeben, daß die Verteilung der Kationen in der intra- und extracellulären Flüssigkeit, d.h. die aus ihrer Verteilung resultierenden Konzentrationsgradienten große Bedeutung für die verschiedensten vitalen Funktionen haben (zit. nach HÄNZE).

Es konnte bewiesen werden, daß die nervale Erregungsleitung und die Kontraktionsvorgänge am quergestreiften Muskel mit einem sehr rasch ablaufenden Austausch intracellulärer Kalium-Ionen gegen extracelluläre Natrium-Ionen verknüpft sind, wobei es zu einem reversiblen Zusammenbruch des an der Zellmembran bestehenden elektrischen Potentials kommt. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß Abweichungen von der normalen Ionen-Verteilung zu Beeinträchtigungen der kontraktilen Funktionen der quergestreiften Muskelfasern führen. Als typisches klinisches Bild ist die Adynamie beim Morbus Addison bekannt, der mit einer Hyponatriämie und Hyperkaliämie einhergeht.

Es wird angenommen, daß das Kationen-Profil der glatten Muskulatur sich nicht grundsätzlich von dem der quergestreiften Muskulatur unterscheidet und es somit nicht ausgeschlossen ist, daß den Natrium- und Chlor-Reservoirs in der Gefäßwand ein besonderer funktioneller Sinn zukommt, sei es für die vasale Tätigkeit selbst, sei es im Sinne eines rasch zugunsten des Gesamtorgans disponiblen Elektrolyt-Vorrats (HEADINGS, RONDELL, BOHR).

Daß definierte Ionen einen spezifischen Effekt auf die Gefäßfunktion ausüben können, ergab sich aus einer Reihe von in-vitro-Untersuchungen, bei denen die Zusammensetzung der Badeflüssigkeit eines Gefäßstreifenpräparates variierte; die gewonnenen Untersuchungsbefunde, d.h. die Analysen des Elektrolyt-Gehaltes der glatten Muskelzellen erbrachten dabei wertvolle Einblicke in die Gefäßfunktion (TOBIAN; FRIEDMANN; HADDY; LEONHARD).

Leider sind rein methodisch Grenzen in der Erforschung dieser bedeutsamen Fragen gestellt, insofern als die exakte Ermittlung des Elektrolyt-Gehaltes der vasalen Muskelzellen sehr erschwert ist.

Die intensive Beteiligung des Kationen-Pools an den Kontraktionsvorgängen der glatten Gefäßmuskulatur wird heute als sicher unterstellt; besonders instruktiv hierzu werden die Wirkungen endogener vasoaktiver Stoffe oder vasoaktiver Pharmaka angesehen.

TOBIAN und FOX haben zeigen können, daß der Natrium-Gehalt der Wand der Arteria femoralis von Hunden unter Arterenol-Infusionen zunimmt, der an Kalium absinkt. JAMIESON und FRIEDMAN konnten unter konstanten Durch-

blutungsverhältnissen an der hinteren Extremität des Hundes mit Hilfe von Natrium- und Kalium-empfindlichen Elektroden vorgenommenen Untersuchungen ganz detaillierte Veränderungen des Alkali-Ionen-Stoffwechsels erbringen.

Die Analyse des Ionen-Gehaltes der arteriellen Gefäßwände gewann sowohl bei der experimentellen als auch bei der menschlichen Hypertonie vielfältigstes Interesse (FREED, GEORGE, ROSEMAN; GROSS; REDLEAF, TOBIAN; TOBIAN; TOBIAN und BINON).

Bei den Untersuchungen wurde als Ausgangsmaterial die Muscularis der Aorta bzw. der größeren Gefäße verwendet. Übereinstimmend konnten die Autoren zeigen, daß der Natrium-Kalium- und Wasser-Gehalt der Wände grösserer Arterien sowohl bei renalen als auch endokrinen und alimentären Hypertonieformen erhöht ist - ein extracelluläres Oedem konnte ausgeschlossen werden, da eine Erhöhung des Chlorid-Gehaltes, der dabei erwartet werden mußte, sich nicht gefunden hat -, so daß der gesteigerte Gehalt an Natrium, Kalium und Wasser aller Wahrscheinlichkeit nach intracellulär lokalisiert ist. Schließlich konnte aber auch noch eine gute Korrelation zwischen dem Elektrolyt- und Wasser-Gehalt der Gefäßwand einerseits und Blutdruckhöhe andererseits gefunden werden, wobei dann auffälligerweise die Korrelation zwischen Kalium-Gehalt und Blutdruckhöhe etwas besser ausfiel als die zwischen Natrium-Gehalt und Blutdruckhöhe.

In ihrer Gesamtheit wurden die in den letzten Jahren erhobenen und hier zuletzt aufgezeichneten Untersuchungsergebnisse als Beweis für die Hypothese angesehen, daß der Elektrolyt-Bestand der vasalen Muskelzellen an der Blutdruckregulation maßgeblich beteiligt ist. Möglicherweise erklärt sich damit die Tatsache, daß nach Ausgleich des unter Natrium-Restriktion eingetretenen Flüssigkeitsverlustes bei fortlaufendem Natrium-Entzug der Blutdruck weiterhin unter seinem früheren Wert bleibt.

Nach TOBIAN sind 3 Möglichkeiten hinsichtlich der Beeinflussung des peripheren Widerstandes durch den Elektrolyt-Gehalt der Arteriolen in Betracht zu ziehen:

1. Auf Grund eines erhöhten oder verminderten Gehaltes an Ionen kommt es zur Quellung bzw. Entquellung der Arteriolenwand, woraus eine Einengung bzw. Erweiterung ihres Lumens resultieren würde.
2. Die Veränderung des Elektrolyt-Gehaltes der glatten Muskelzelle beeinflußt direkt die Genetik des Aktomyosin-Komplexes, d.h. die verän-

derte ionale Zusammensetzung der Zellen würde zur Verkürzung bzw. zur Streckung des Aktomyosins und damit zur Einengung bzw. Erweiterung des arteriölen Lumens führen.

3. Es wäre vorstellbar, daß die intra-extracellulären Konzentrationsgradienten der Ionen das Membran-Potential beeinflussen; auf diese Weise könnte dann die Empfindlichkeit der arteriölen Muskulatur auf endogene pressorische Substanzen gesteigert oder herabgesetzt sein.

Mit Sicherheit können die subtilen Mechanismen, die mit Hilfe des Elektrolyt-Stoffwechsels die Gefäßfunktion regulieren, freilich vorerst nicht dargestellt werden. In mancher Hinsicht dürften die nachgewiesenen und für relevant gehaltenen Veränderungen doch nur relativ grobe Parameter sein.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von ZOLLINGER und Mitarb. bei "Salzwasser-Ratten", welche eine Dauerhypertonie hatten und bei denen sie die Proportion zwischen Wanddicke und Außendurchmesser der Nierenarterien und -arteriolen eindeutig zugunsten der Wanddicke verschoben fanden und sie daraufhin auf Grund einer Vergrößerung der Muskelkerne eine muskuläre Gefäßwandhypertrophie annahmen. Als weiteres bedeutsames Experiment darf die von EURMAN gemachte Beobachtung ebenfalls erwähnt werden, nach der es unter streng kochsalzfreier Kost zu einer Weitstellung der Arteriolen und damit zum Absinken des peripheren Widerstandes im Bereich der Finger bei Hypertonikern kommt.

Abschließend ist zu sagen, daß die Elektrolyte heute zusammen mit den Nebennierenrinden-Steroiden als "Basisstoffe" der Gefäßfunktion bezeichnet werden (DUESBERG); sie stellen in ihrem Vorhandensein und in einer wohldefinierten Verteilung zwischen extracellulärer und intracellulärer Flüssigkeitsbase eine wichtige Voraussetzung der normalen Kreislauftätigkeit dar.

HÄNZE weist auf einige klinisch besonders bedeutsame Elektrolyt-Konstellationen, welche oft mit einer Gefäßschädigung einhergehen, hin und erwähnt dabei besonders Addison-Krisen, profuse gastro-intestinale oder renale Verlustsyndrome, bei denen es zu einem erheblichen Natriumchlorid-Mangel und dabei oft zu einer arteriellen Hypotonie kommt; er sieht die Ursache einmal in einer Schrumpfung des Plasmavolumens, zum anderen aber auch in einem direkten Natrium-Mangel der vasculären Muskelzellen. Ferner macht er auf die Beobachtung eines oft sehr ausgeprägten Absinkens des diastolischen Blutdruckes bei Kalium-verlierenden Nephropathien, aber auch bei Kalium-Verlust durch Laxantien-Abusus und bei forcierter diuretischer Medikation

aufmerksam. Nicht selten geht auch das Coma diabeticum mit einer schweren Gefäßinsuffizienz einher, wobei die Ursache wahrscheinlich ebenfalls in Störungen des Elektrolyt- Stoffwechsels zu suchen ist.

Zur Therapie der arteriellen Hypertonie

Bei den nun folgenden Ausführungen sollen die operativ anzugehenden Hypertonien außer acht gelassen werden.

a) Diätetische Therapie

Nach den Ausführungen über die Bedeutung des Kochsalzes bzw. des Natriums für die Hochdruckentwicklung, die Vermeidung einer solchen durch Natrium-Restriktion ist es verständlich, wenn nach den Beobachtungen von AMBARD und BEAUJARD(1905), vor allem aber nach der Wiederentdeckung der lange Zeit in Vergessenheit geratenen Wirkung einer Kochsalzbeschränkung durch ALLEN in Amerika 1920, immer wieder versucht worden ist, diätetisch diesen Gesichtspunkten Rechnung zu tragen. (ALLEN wandte als erster die streng "salzfreie Diät" an, wobei die tägliche NaCl- Ausscheidung im Urin nicht mehr als 1.0 g betragen durfte.)

Da die Einhaltung einer entsprechenden Diät (kochsalzfreies Brot, entsalzte Milch u.a.) aber rein technisch nicht einfach ist und sie auch auf Grund der geschmacklich wenig ansprechenden Kost auf große Schwierigkeiten stößt und zum anderen durch eine strenge Salzbeschränkung auch Nebenerscheinungen wie Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Unlustgefühl usw. eintreten können und sich dabei oft ein Widerwillen gegen jede Ernährung einstellt und es zur völligen Appetitlosigkeit kommt, wurde bereits von NONNENBRUCH zur Mäßigung bei solchen therapeutischen Maßnahmen geraten.

SCHLECHT empfahl eine salzarme Diät mit täglichen Salzmenngen von 4 bis 5 g, wobei er glaubte, daß eine solche Einschränkung von den Kranken mit größerer Zuverlässigkeit eingehalten wird.

In Amerika kam es 1944 zur Einführung der sog. "KEMPNER'schen Reisdiet", bei welcher vor allen Dingen Eiweiß und Fett hochgradig eingeschränkt wurden. Die günstige Wirkung dieser Diät auf den Bluthochdruck wurde auf die Kalorienbeschränkung sowie Natrium- Armut (0,15 g) zurückgeführt.

In Deutschland konnte sich diese Diät nie richtig durchsetzen, wahrschein-

lich trugen daran die oft tiefgreifenden Nebenwirkungen psychischer Art sowie sonstige vielfältige Beschwerden schuld.

(Nach rigorosen Kochsalzbeschränkungen konnten u. a. schwere hypochlorämische Zustände und Harnstoff-Anstiege im Blutserum - möglicherweise als Ausdruck einer Störung der Haemodynamik - beobachtet werden. Darüber hinaus bewirkt das Eiweißdefizit in vielen Fällen eine Hypoproteinämie, auf Grund deren es dann wiederum zu Oedemen und Anaemien kommen kann.)

b) Medikamentöse Therapie

Nachdem diätetische Maßnahmen in der Hochdrucktherapie auf recht große Schwierigkeiten gestoßen sind, hat man daran gedacht, die Natrium-Aufnahme durch den Organismus medikamentös zu beeinflussen. DOCK wandte als erster zu diesem Zweck die sog. Kationen-Austauscher an. Später haben dann BÖHM, FÜNGERS und KAISER über günstige Effekte einer solchen Behandlung bei Hypertonikern berichtet.

Die Kationen-Austauscher binden im Magen-Darmkanal Natrium. Da das Bindungsvermögen sich aber begrenzt zeigte (40 g Natrantit können 0,4 bis 1,5 g Natrium, d. h. etwa 1,0 bis 4,0 g Kochsalz binden), konnte jedoch auch weiterhin auf eine kochsalzarme Kost nicht verzichtet werden. Andererseits wurde die Behandlung mit Kationen-Austauschern aber auch dadurch eingeschränkt, daß neben Natrium noch Kalium und Calcium gebunden werden und außerdem mit einer Oligurie gerechnet werden muß. Schließlich zeigte sich, daß die Wirkung der Austauscher von einer raschen Darmpassage abhängt und so die Verordnung von milden Abführmitteln notwendig ist.

Kontraindikationen für die Austauscher-Behandlung waren in jedem Falle Nierenerkrankungen, welche mit Störungen des Säure-Basenhaushaltes und mit gastro-intestinalen Störungen einhergehen.

Die Kationen-Austauscher haben letztlich die in sie gesetzten Erwartungen bei der Hochdrucktherapie nicht erfüllt; sie müssen ständig gegeben werden, haben dabei jedoch erhebliche Nebenwirkungen, vor allen Dingen verursachen sie Elektrolytstörungen und außerdem bei den meisten Patienten gegen die notwendigen großen Mengen (täglich 40 bis 50 g) sehr rasch einen erheblichen Widerwillen.

Die Therapie mit Kationen-Austauschern ist heute nur noch insofern interessant, als sie zeigt, daß ohne Resorption des Pharmakons und lediglich durch Bindung eines Elektrolyts, d. h. ohne eine eigentliche pharmakologische Wir-

kung ein erhöhter Blutdruck günstig beeinflußt werden kann. Dadurch ist der Wirkungsmechanismus des Kochsalzes klar zu übersehen, die Austauscher-Behandlung bestätigt, daß allein der Natrium-Entzug eine signifikante Senkung des Blutdrucks ermöglicht.

Da neben den Schwierigkeiten einer streng kochsalzarmen Diät auch die Blockierung der Natrium-Resorption nicht einfach durchführbar ist, lag es nahe, mit sog. Diuretica - bei denen es sich definitionsgemäß um Substanzen handelt, welche primär die Ausscheidung von Natrium und Chlor bzw. Bicarbonat mit dem Urin fördern und die Wasserausscheidung dabei immer eine sekundäre Folge ist (PITTS) - den Versuch zu machen, den NaCl-Bestand des Organismus zu verringern.

In dieser Absicht wurden zunächst die Quecksilber-Diuretica in der Hochdrucktherapie versucht; es wurde davon ausgegangen, daß die Rückresorption von Natrium und Chlor in den Tubuli contorti der Nieren gehemmt wird.

VOLHARD berichtete 1931 nach Anwendung dieser Mittel bei Hypertonikern von ausgeprägten Blutdrucksenkungen, MARTINI machte 1938 in ähnlichem Sinne von der Wirkung der Quecksilber-Diuretica in der Hochdruckbehandlung Mitteilung. Später wurden die Erfahrungen von R. W. WILKINS; WILKINS, HOLLANDER und CHOBANIAN bestätigt.

(Nach einer Salyrgan-Injektion können 8 bis 12 g Kochsalz, selbst noch bei "kochsalzarmer Diät" ausgeschieden werden.)

Nachdem aber auch bei diesen Therapie-Versuchen zahlreiche Nebenwirkungen, insbesondere von seiten der Nieren, auftraten und die Wirksamkeit bei kontinuierlicher Anwendung nachließ, konnten die Quecksilber-Präparate für die Blutdruckbehandlung ebenfalls keine größere Bedeutung gewinnen.

Als nächste Pharmaka wurden Sulfonamid-Diuretica in Anwendung gebracht, und zwar zuerst Acetazolamid.

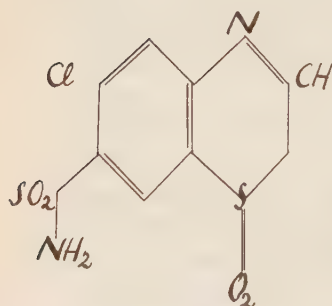
SCHWARTZ konnte 1949 rein zufällig eine Oedemausschwellung nach Sulfanilamid beobachten. ROBLIN und Mitarb. gelang es danach, als sehr wirkungsvollen Stoff aus dieser Reihe das Acetazolamid zu synthetisieren.

Bei eingehenden Untersuchungen konnte eine vermehrte Ausscheidung von Wasser, Natrium, Kalium und Bicarbonat bei Verabreichung dieser Stoffe festgestellt werden. Als Ursache wurde eine Hemmung der Carboanhydrase

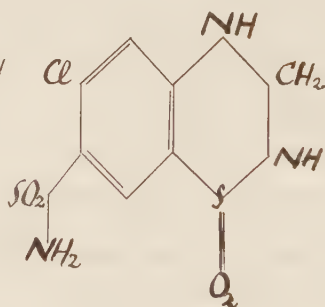
in der Niere angenommen, es kommt dabei zu einer verminderten Rückresorption von Kalium, aber auch von Natrium durch Hemmung der Austauschvorgänge zwischen Wasserstoff-Ionen einerseits und Natrium-Kalium-Ionen im tubulären System andererseits. (FINNERTY, BUCHHOLZ und TUCKMANN).

Da bei längerer Verabreichung des Mittels relativ rasch eine hypokaliämische, hyperchlorämische Acidose eintritt und dadurch die diuretische und antihypertensive Wirksamkeit nachläßt und es dabei dann auch zu Nebenwirkungen kommt, konnte auch dieser Stoff in der Hochdruckbehandlung nicht eingeführt werden.

Einen großen Fortschritt auf dem Gebiete der Antihypertensiva bedeutete deshalb die Entdeckung des Chlorothiazids (CT) und des Hydrochlorothiazids (HCT), bei denen es sich chemisch gesehen um heterozyklische Sulfonamide handelt.



CHLOROTHIAZID
(Benzothiadiazindioxyd)



HYDROCHLOROTHIAZID (Esidrix*)
6-Chlor-7-Sulfamyl-3,4-Di-
hydro-1,2,4-Benzo-Thiadiazin-
1,1-Dioxyd

→ 10 - 20 mal wirksamer

*) Hersteller: Firma Ciba

Die vom Acetazolamid bekannte Carboanhydrasehemmung in der Niere steht bei diesen Stoffen nicht im Vordergrund des Wirkungsmechanismus, vielmehr wird jetzt die Rückresorption von Natrium und Chlor, bis zu einem gewissen Grade auch von Kalium elektiv gehemmt, wobei der pharmacodynamische Angriffspunkt vorwiegend in den proximalen Tubulusabschnitten der Nieren liegt (K. H. BEYER).

Das CT wurde 1957 von NOVELLO und SPRAGUE chemisch dargestellt und von BEYER (siehe oben) erstmals in seiner pharmakologischen Wirkung beschrieben. (In der Erforschung des Mittels haben sich außerdem BAER, RUOSSO und HAIMBACH, PITTS, KRÜCK, LOZANO, TAYLOR, HEIDENREICH und KESSLER sowie FORD und ROCHELL Verdienste erworben.)

Klinische Erfahrungsberichte wurden im deutschsprachigen Schrifttum von LOSSE; HINTZEN und FINKENSTEIN; RICHTERICH sowie SPÜHLER und PUPATO publiziert.

Das stärker wirksame HCT (ca. 20 mal wirksamer als CT) wurde 1958 von DE STEVENS und Mitarb. synthetisiert.

Nach positiven Ergebnissen im Tierversuch (CHART und Mitarb.) wurde das HCT von RICHTERICH und Mitarb., BARTORELLI und Mitarb., LOSSE und Mitarb. am Menschen erprobt.

Das CT unterscheidet sich vom HCT durch eine Hydrogenierung des heterocyclischen Ringes (siehe Abb.).

Toxizitätsstudien von beiden Mitteln haben günstige Ergebnisse erbracht (DINON, KIM, VEER; C. K. FRIEDBERG; HOLLANDER, WILKINS u. a.). Es wurde festgestellt, daß die Substanzen intravenös und peroral verabreicht werden können, wobei nach peroraler Aufnahme bereits nach 30 Minuten ein Wirkungseintritt festzustellen ist.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß das CT bzw. HCT sich in der extracellulären Flüssigkeit verteilt und hauptsächlich über die Nieren, zum Teil auch über die Galle ausgeschieden wird; offen bleiben mußte, ob bei herabgesetzter Nierenfunktion die Eliminierung des Stoffes für das Leber-Galle-System von größerer Bedeutung ist. Die Annahme einer überwiegenden tubulären Sekretion ergab sich aus dem Verhältnis zwischen Kreatinin- und Chlorothiazid-Clearance; die Sekretion konnte durch Benemid gehemmt werden (BAER, LEIDY und BROOKS).

Ein Wirkungsverlust der Mittel konnte selbst nach längerer Verabreichung nicht beobachtet werden.

Das CT wie auch das HCT ließen - wie schon angedeutet - sowohl eine acetazolamidähnliche Wirkung (mäßige Zunahme der Bicarbonat- und Kalium-Eliminierung bei gleichzeitigem Rückgang der Titrationsacidität) als auch eine quecksilberähnliche Wirkung (ausgeprägte Natriurese, begleitet von einer ausgeprägten Chlorurese, welche die Bicarbonat-Ausscheidung mengenmäßig deutlich übertrifft) erkennen; unter theoretischen Aspekten war dies als Vorteil zu werten, da ein Überwiegen des Effektes der Quecksilber-Präparate, aber auch der klassischen Carboanhydrasehemmer auf jeweils nur ein Anion der extracellulären Flüssigkeit, den Nachteil einer gegen das entsprechende Pharmakon eintretenden Resistenz zur Folge haben kann.

Als unliebsame Nebenwirkung fand sich auch nach CT und HCT nicht selten eine Hypokalämie; die mangelnde Bildung von Kohlensäure in den Tubuluszellen (Carboanhydrasewirkung) hat ein Sistieren der H-Ionensekretion und damit eine Begünstigung der mit ihr konkurrierenden K-Eliminierung zur Folge; da andererseits die chloruretische Wirkung diejenige auf die Bicarbonat-Ausscheidung übertrifft, kommt es oft zu eigentümlichen Kombinationen im Serumionogramm, so wie sie einerseits nach Acetazolamid und andererseits nach Quecksilberverabreichung beobachtet werden können.

Die Entstehung einer Acidose im Verlaufe einer CT- bzw. HCT-Behandlung ist sehr selten, sie ist jedoch vorstellbar (HÄNZE); es kann dazu kommen, wenn der hervorgerufene Verlust von Na-Chlorid so erheblich ist, daß eine Verminderung der renalen Durchblutungs- und Filtrationsleistung resultiert. Eine derartige Herabsetzung renaler Partialfunktionen kann - in Analogie zur Na-Chlorid-verlierenden Nephropathie - eine Retention von harnpflichtigen Substanzen, so von organischen Säureresten, anorganischen Sulfaten u. a. zur Folge haben, die ihrerseits eine "Verdrängung" des Serum-Bicarbonats bewirken. Andererseits kann eine Stickstoffretention als Folge einer erzielten Blutdrucksenkung eintreten. Hierbei ist dann eine Verminderung der Durchblutungs- und Filtrationsleistung der Nieren die Ursache.

Nach diesen allgemeinen Ausführungen zur Wirkung des CT bzw. HCT auf den Mineral- und Säure-Basenhaushalt ist hinsichtlich der Einwirkung auf den Blutdruck zu sagen, daß von zahlreichen Autoren ein antihypertensiver Effekt dieser Mittel beschrieben wurde, zuerst von HOLLANDER und WILKINS; SPÜHLER und PUPATO berichteten, daß in 30% ihrer Fälle - CT allein gegeben - eine essentielle Hypertonie günstig beeinflußt werden konnte (Literaturzusammenstellung siehe LOSSE und WEHMEYER; D. P. MERTZ; BRAHMS und K. KÜHNS).

Wenn nun im Zusammenhang mit der Kochsalzwirkung in der Pathogenese der Hypertonie ausführlich über die dabei in Frage kommenden Wirkungsmechanismen berichtet wurde, so sollen an dieser Stelle nicht nur die bei der Behandlung mit den heterocyclischen Sulfonamiden bis jetzt gewonnenen Untersuchungsergebnisse geschildert werden; es sollen auch die daraus von verschiedenen Autoren gezogenen Konsequenzen zur Wiedergabe kommen, zumal die Diskussion über den antihypertensiven Effekt bzw. die Wirkungsmechanismen bei Anwendung der modernen Diuretica aus der Sulfonamid-Reihe noch in vollem Gange sind.

Zunächst fanden HOLLANDER, CHOBANIAN und WILKINS nach Anwendung des CT in der Hochdruckbehandlung weder eine signifikante Änderung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens noch des mit Hilfe der Isotopen-Technik bestimmten Na-Gesamtbestandes des Organismus. KRÜCK fiel auf, daß eine Parallelität zwischen dem Verhalten der Blutdruckwerte und der Na-Ausscheidung im Verlaufe einer durchgeführten CT-Behandlung bei Hypertonikern nicht bestand. HÄNZE berichtete, daß er auf Grund seiner Beobachtungen nicht den Eindruck hat, daß die Erhöhung der Kochsalzausscheidung - zumindest bei einem Teil der behandelten Patienten - die alleinige Ursache eines eingetretenen Blutdruckabfalls sein kann; bei einigen Fällen, die in einer Vorperiode bereits eine streng kochsalzarme Kost erhalten hatten, sah er, daß durch zusätzliche CT-Verabreichung (2 x 250 mg/Tag) der Blutdruck deutlich gesenkt wurde, die Natrium-Ausscheidung jedoch nur in den ersten zwei bis drei Tagen nach Beginn der Medikation eindeutig gesteigert war, zum Teil aber doch in einem so geringen Maße, daß man hierin kaum den alleinigen Anlaß für die blutdrucksenkende Wirkung sehen kann. HÄNZE dachte an einen Zusammenhang des antihypertensiven Effektes mit der durch Chlorothiazid hervorgerufenen Kaliurese, zumal öfter eine Hypokaliämie festzustellen war. Die Untersuchungen von ROSENMAN, FREED und FRIEDMANN, die im Tierexperiment nach K-freier Ernährung ein Absinken des Blutdrucks und eine verminderte Gefäßreagibilität auf intravenöse Gaben von Adrenalin und Verwandte sahen, würden dabei in gleichem Sinne sprechen, ebenso wie die Beobachtungen von PERERA, der bei Kalium-arm ernährten Hypertonikern einen Rückgang des Blutdrucks nachweisen konnte; sämtliche zitierten Autoren glauben, daß es - wie bereits erwähnt - durch einen Kalium-Mangel zu einem verminderten peripheren Gefäßwiderstand kommt.

Dagegen betonten ALEKSANDROW und Mitarbeiter sowie LOSSE und Mitarb., daß die Blutdrucksenkung durch CT bzw. HCT allein durch eine gesteigerte

NaCl-Ausscheidung und dabei besonders durch eine Verminderung des Natrium-Gehaltes der Arterienwand zustandekommt. DUSTAN und Mitarb. hielten eine unter CT bzw. HCT eintretende Verminderung von Plasma- und Herz-Minutenvolumen für den entscheidenden Faktor. Schließlich meinten ZATUCHIN und Mitarb., daß die antihypertensive Wirkung des HCT weder mit einer einfachen Entsalzung noch mit einer einfachen Hypovolämie zu erklären sei, sie zitierten dabei die Beobachtungen von WILKINS und Mitarb., die innerhalb weniger Stunden nach Verabfolgung von CT, noch ehe eine Elektrolyt- und Wasser-Ausscheidung in Gang gekommen ist, einen Blutdruckabfall nachweisen konnten.

FREIS vertritt die Auffassung, daß es unter CT bzw. HCT durch eine Natriurese und eine Erhöhung der Wasser-Clearance zu einer Verkleinerung der extracellulären Flüssigkeitsmenge und des zirkulierenden Plasmavolumens kommt und dabei das Herz-Minutenvolumen absinkt. FREIS meint, daß diese Annahme der Beobachtung entspricht, nach der bei intravenöser CT-Gabe die gesteigerte Elektrolyt-Ausscheidung durch den Harn innerhalb weniger Minuten einsetzt, die Blutdrucksenkung sich aber verzögert.

Eine direkte Gefäßwirkung durch die Saluretica bzw. Diuretica wurde von einigen Autoren mit der Begründung, daß bei Normotonikern nach Verabreichung dieser Substanzen kein Blutdruckabfall erfolgt, während dies nach Gaben anderer hypotensiver Mittel im allgemeinen der Fall sei, abgelehnt. Die Möglichkeit der Potenzierung der antihypertensiven Wirkung von CT bzw. HCT durch Ganglienblocker und die Rauwolfia-Alkaloide wurde als Beweis dafür angesehen, daß zu der direkten Gefäßwirkung durch diese Stoffe jetzt noch eine Entquellung der Gefäßwände durch die Diuretica sich hinzugesellt.

Im Für und Wider der Argumente, daß für eine indirekte Gefäßwirkung von CT bzw. HCT doch vieles spreche, wurden schließlich auch die engen Beziehungen zwischen dem NaCl-Haushalt und den Nebennierensteroiden herangezogen. Es soll sich daraus die Vermutung ableiten lassen, daß ein gewisser Antagonismus zwischen den letzteren und dem CT bzw. HCT besteht; es lasse sich nachweisen, daß bei gleichzeitiger Gabe von CT und Aldosteron eine Natrium-Retention unterbleibe (K. H. BEYER) und der Cortexon-Kochsalz-Hochdruck bei der Ratte durch HCT verhindert werden könne (F. GROSS und Mitarb.), während der Hydrocortison-Hochdruck, der zu seiner Entstehung kein Kochsalz benötige, unbeeinflusst bleibe (CHART; RENZI u.a.).

BEYER meint, daß trotz gegensätzlicher Beeinflussung der Nebennierensteroiden durch die Sulfonamid-Diuretica von einem echten Antagonismus nicht gesprochen werden könne, da beide sich in ihrer Wirkung auf den Kalium-Haus-

halt synergistisch verhalten, d.h. die Kalium-Ausscheidung durch CT und HCT verstärkt werde. Alle Autoren vermuten eine erhebliche Mobilisierung und Ausscheidung von NaCl durch die Sulfonamid-Diuretica und sind sich dabei einig, daß diese zum Teil über eine Beeinträchtigung der Natrium-retinierenden Eigenschaften der Nebennierensteroiden zustandekommt.

LOSSE erklärt die Wirkung von CT und HCT als eine zweifache; der Mechanismus, der zur Natrium-Retention führt, werde unterbrochen, wobei das Natrium wahrscheinlich aus dem Gewebe mobilisiert und zum anderen durch die Blockierung des Rückresorptionsmechanismus in den Nieren in seiner Ausscheidung gefördert wird. Mit einer Mobilisierung von retiniertem Natrium und Wasser, d.h. einer Verschiebung zwischen den einzelnen Flüssigkeitsräumen des Organismus läßt sich seines Erachtens dann auch die Beobachtung erklären, daß der Blutdruck nach Verabreichung von HCT bereits absinken kann, bevor eine deutliche Natriurese einsetzt. LOSSE glaubt, daß die Annahme, nach der die Sulfonamid-Diuretica den erhöhten Blutdruck über den Natrium-Haushalt und nicht über eine direkte Gefäßerweiterung beeinflussen, durch die Beobachtung einer nur geringen Wirkung des CT bzw. HCT bei den relativ Kochsalz-unempfindlichen fixierten, malignen Hypertonien bestätigt wird, aber auch durch die Beobachtung, daß ein normaler Blutdruck nicht gesenkt wird.

Abschließend betont LOSSE, daß eine solche Betrachtungsweise der Sulfonamid-Diuretica alle bisher beobachteten Wirkungen dieser Stoffe leichter verstehen läßt und sich daraus die Schlußfolgerung ergibt, daß ein für die Pathogenese der arteriellen Hypertonie bedeutsamer Mechanismus, die NaCl-Retention, durch sie spezifisch beeinflußt werden kann.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON HYDROCHLOROTHIAZID (ESIDRIX) BEI HYPERTONIKERN

- I.) Serumelektrolyte
- II.) Erythrocytärer Natrium- und Kalium-Gehalt
- III.) Elektrolyt-Ausscheidung im Urin
- IV.) Physikalische Kreislaufgrößen.

Vorbemerkungen:

Die Untersuchungen wurden an 18 stationären "Hochdruckkranken" durchgeführt, wobei Patienten mit stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion (Rest-N im Serum über 45 mg%) nicht einbezogen wurden.

Von den Patienten waren 10 Frauen und 8 Männer. Die Frauen waren im Durchschnitt 55 Jahre alt, die jüngste zählte 29 Jahre, die älteste 68 Jahre. Die Männer waren durchschnittlich 50 Jahre alt, der jüngste dabei 44 Jahre, der älteste 66 Jahre. Die meisten Patienten litten an einer sog. essentiellen Hypertonie, bei 2 Patienten bestand eine - wahrscheinlich sekundäre - "renale Beteiligung"; 4 Patienten hatten noch einen Diabetes mellitus.

Eine Gruppe von 7 Hypertonikern wurde zusätzlich zu der Esidrix-Medikation während der gesamten Beobachtungsdauer unter diätetischer NaCl-Restriktion gehalten. Die zweite Gruppe von 11 Hochdruckkranken erhielt während der Esidrix-Behandlung Vollkost, deren Natrium-Gehalt zwischen 2 und 4,5 g lag.

Die bei beiden Gruppen verwendeten Esidrix-Dosen betrugen zwischen maximal 75 mg pro Tag und minimal 25 mg jeden zweiten Tag per os. Andersartige Medikamente mit antihypertensivem bzw. hypotensivem Effekt wurden in der berücksichtigten Beobachtungsspanne nicht verabfolgt.

Bei 9 von diesen 18 Hochdruckpatienten wurden Kreislaufanalysen durchgeführt, einmal vor Beginn der Esidrix-Behandlung und dann nach Eintritt einer Blutdrucksenkung; die physikalischen Kreislaufgrößen wurden nach den Formeln von BROEMSER-RANKE bestimmt.

(Bei den dargestellten Veränderungen der Serum-Elektrolyte wurden, soweit eine Kalium-Substitution vorgenommen wurde, nur solche Werte einbezogen, die noch vor Beginn der Kalium-Zufuhr bestimmt worden waren.)

Das zur Elektrolyt-Bestimmung notwendige Blut wurde aus der leicht gestauten Armvene entnommen und in 2 mit Natrium-freiem Heparin präparierte Zentrifugenröhrchen gefüllt und sofort für 20 Minuten mit 3000 U/min zentrifugiert.

Von dem überstehenden Plasma wurde mit Aqua bidest. zur Natrium-Bestimmung eine Verdünnung von 1 : 200 und zur Kalium-Bestimmung eine Verdünnung von 1 : 20 angefertigt.

Zur Natrium-Bestimmung in den Erythrocyten wurde die oberste Schicht des Zentrifugates abpipettiert und verworfen, dann wurde 1 ccm Erythrocyten mit Aqua bidest. im Verhältnis 1 : 50 verdünnt, zur Kalium-Bestimmung wurde eine Verdünnung von 1 : 250 hergestellt.

Die Bestimmung der Natrium- und Kalium-Konzentration im Serum und in den Erythrocyten wurde mit dem Flammenphotometer Eppendorf durchgeführt, nachdem vorher noch entsprechende Eichlösungen angefertigt worden waren.

Das Bicarbonat im Serum wurde nach der Methode von SCRIBNER und

das Chlor im Serum titrimetrisch nach VOLHARD bestimmt.

Zur Bestimmung des Na und K im Urin wurden Verdünnungen 1 : 200 hergestellt.

Ergebnisse:

Bei Vergleich der 7 bei NaCl-Restriktion beobachteten Hypertoniker mit den 11 hochdruckkranken Patienten, die Vollkost erhalten haben, fiel auf, daß der systolische Blutdruck bei den salzarm ernährten Patienten im Mittel um 38 mm Hg, der diastolische Blutdruck im Mittel um 13 mm Hg abfiel, während bei der unter Normalkost stehenden Patientengruppe der durchschnittliche Blutdruckabfall systolisch 29 und diastolisch 11 mm Hg betrug. (Im übrigen siehe noch unter IV.)

I.) Serum - Elektrolyte

1.) Kationen

a) Natrium:

Bei der unter NaCl-Restriktion stehenden Krankengruppe sank das Serum-Natrium während der Esidrix-Behandlung im Durchschnitt um 3,1 mval/l ab; bei den einzelnen Fällen war ein Gleichbleiben des Natrium-Spiegels festzustellen, bei anderen ein leichter Anstieg. Bei den Patienten mit normaler NaCl-Zufuhr trat unter der Esidrix-Therapie praktisch keine Änderung des Natrium-Spiegels ein.

b) Kalium (siehe Abb.3a und 3b):

Soweit Änderungen auftraten, handelte es sich um Senkungen des Serum-Kalium. Es waren jedoch nur bei 4 von den insgesamt 18 Patienten eindeutige Hypokaliämien festzustellen; dabei trat nie eine klinische Symptomatik des Kalium-Mangels auf.

Bei der Patientengruppe mit normaler NaCl-Zufuhr fällt die große Zahl von Fällen auf, bei denen der Kalium-Spiegel praktisch unverändert blieb (siehe Abb.3b).

Bei 3 (von insgesamt 7) der NaCl-arm und bei 3 der (insgesamt 11) normal ernährten Patienten wurde eine Kalium-Substitution durchgeführt.

2.) Anionen

a) Bicarbonat:

Wie aus Abb.4a und 4b hervorgeht, kam es unter der Esidrix-Behandlung zu einem teilweise beträchtlichen Bicarbonat-Anstieg im Serum, die Abb.4b zeigt aber auch, daß es unter der Esidrix-Medikation zu einem Absinken des Serum-Bicarbonats kommen kann. (Bei den Patienten mit einem Absinken des Bicarbonats im Serum wurde gleichzeitig ein Anstieg des Rest-N im Serum beobachtet).

b) Chlorid:

Unter salzarmer Kost traten in der Mehrzahl der Fälle deutliche Hypochlorämien auf (siehe Abb.5a).

Bei normaler NaCl-Zufuhr (siehe Abb.5b) kommt es hingegen offenbar wesentlich seltener zur Entwicklung einer Hypochlorämie; der unter diesen Bedingungen in einigen Fällen sogar zu beobachtende Anstieg des Serum-Chlorids dürfte alimentär bedingt sein.

II.) Intra-Erythrocytäre Elektrolyte

(Es wurden nur die Kationen Natrium und Kalium bestimmt).

a) Natrium:

In den beiden beobachteten Fällen - es wurde salzarme Kost gegeben - kam es unter Esidrix zu einer deutlichen Abnahme des Natriums, in einem Fall von 17,9 mval/l auf 9,3 mval/l, im zweiten Fall von 19,8 mval/l auf 7,1 mval/l.

(LOSSE gab den Natrium-Gehalt der Erythrocyten bei Normotonikern mit $13,0 \pm 0,45$ mval/l an, bei Hypertonikern wurden Werte von $18,55 \pm 0,57$ mval/l angegeben.)

b) Kalium:

In den 2 untersuchten Fällen trat unter Esidrix eine Erhöhung des erythrocytären Kaliums ein; im ersten Fall von 102 mval/l auf 106,9 mval/l, im zweiten Fall von 98,6 mval/l auf 103,5 mval/l.

(LOSSE gab bei Normotonikern den Durchschnittswert des erythrocytären Kalium-Gehaltes mit $89,83 \pm 1,86$ mval/l, bei Hypertonikern mit $92,35 \pm 0,90$ mval/l an.)

Patient	P ₃ mm Hg	P ₀ mm Hg	Δ P mm Hg	Fr Schl./Min.	V ₅ ml	V ₀ cc/sec	W dyne/cm ²	E' dyne/cm ²
	vor nach Diff vor nach Diff vor nach Diff vor nach Diff vor nach Diff							
M. R. 207 ♂	145 - 70	115 90	120 55	87 71	95 52	8.2 43	1120 1001	12265 12200
G. B. 383 ♀	160 150 - 10	120 105 - 5	40 35	72 74	47 39	3.7 18	2844 3195	1630 1818
K. Sch. 642 ♂	175 165 - 35	120 105 - 15	50 70	97 87	99 66	7.1 33	1732 1294	2015 1497
E. B. 603 ♀	165 160 - 20	95 95 +5	75 70	87 88	71 125	10.9 63	1394 58	1668 2015
F. S. 473 ♂	225 200 - 35	165 120 - 5	100 80	74 79	102 64	28	1394 1890	1992 2366
J. Sch. 663 ♂	225 170 - 65	115 120 115 - 5	115 55	46 48	175 95	10 8.1	112 2001	146 972
Z. P. 542 ♂	165 165 - 15	120 115 - 5	60 50	55 56	111 71	35 42	1534 2294	1013 1225
H. St. 453 ♂	155 155 - 35	115 105 - 10	75 50	73 54	90 46	4.7 3.3	1153 2513	163 1001
K. H. 553 ♀	245 210 - 75	165 150 - 15	120 60	76 72	99 45	49 7.2	1802 3502	2941 310
Wirkstoffe ca. 209	171 171 - 39	111 111 - 10	88 74	78 69	105 77	42 7.0	1701 2230	1651 1151

Papilläre Kreislaufstörungen bei 9 Pat.
 mit arterieller Hypertonie
 bei und nach Behandlung mit 1 Essl. Nitrit.

TAB. 1

H. M. 543.

hydrox. sol 25 mg.

2 x 1 Teal & Blue Timber

3 x 1 Teelöffel Biskol

Ab-46.
F5 aug
S. 10.11.18

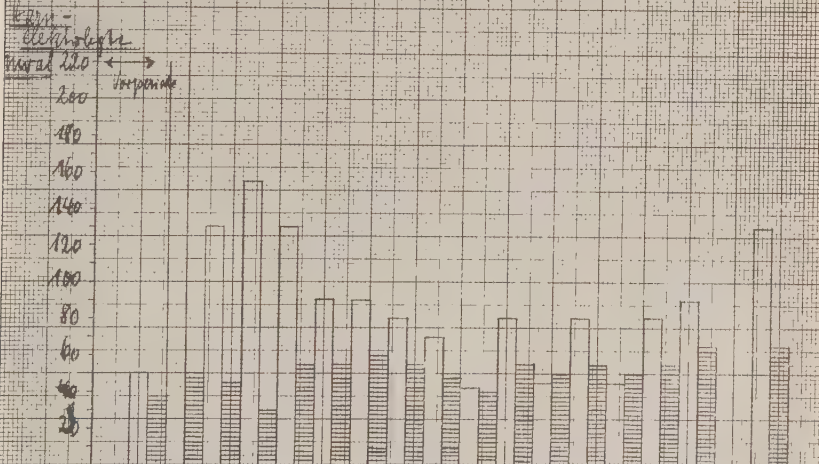
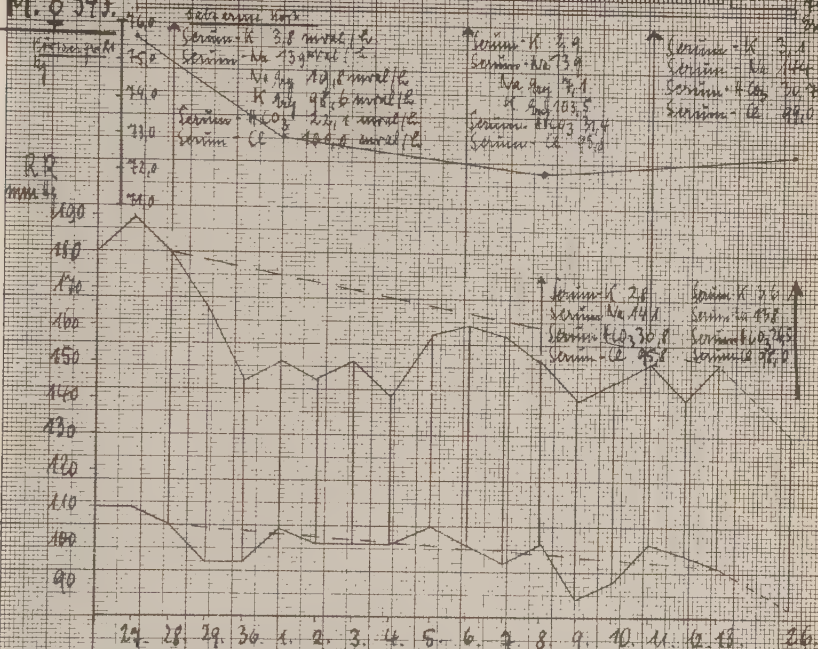
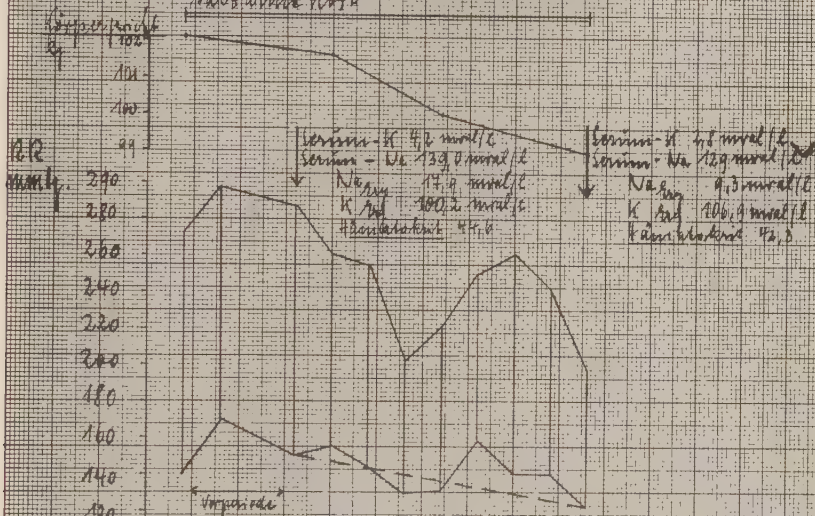


ABB. 16

K.H. 2 553

12. 25. 1953

phosphorische Kalk



Rest - N = 5,58 mg %

Rest - N = 5,35 mg %



Kreislauf an der

unt. Mittelw. 21
clat. 4. d. d. d. d. d.
perip. d. d. d. d. d.
d. d. d. d. d. d. d.
d. d. d. d. d. d. d.

1. 214
2. 197 d. d. d. d. d.
1. 802 d. d. d. d. d.
99 m.
4,2 L

1. 176
2. 421
3. 512
45
34

15. 04. 53

馬

50 may Apl

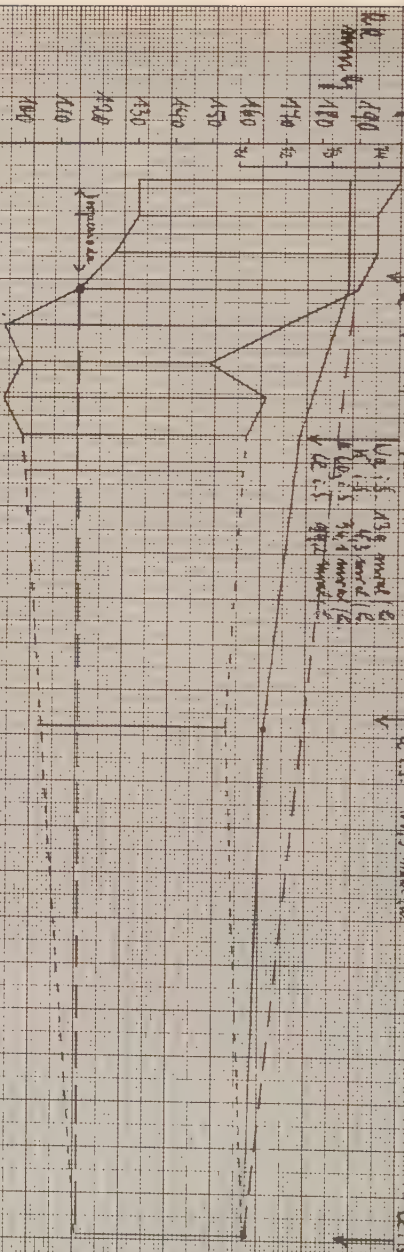
1851

$\text{Mg} = 4.3 \text{ mol/l}$
 $\text{K} = 4.2 \text{ mol/l}$
 $\text{HCl} = 3.05 \text{ mol/l}$
 $\text{Ca} = 1.5 \text{ mol/l}$

[illegible]

U.S. 15	138	mont	2
U.S. 15	43	mont	2
U.S. 15	34	mont	2
U.S. 15	34	mont	2

Na ₂ S	143	correct	14
H ₂ S	142	correct	14
FeS	141	correct	14
FeS	140	correct	14
FeS	139	correct	14



not seen in the field	144	
est. W. Kentucky	145	1979-80
pop. W. Kentucky	146	1980-81
est. W. Kentucky	147	1981-82
pop. W. Kentucky	148	1982-83
est. W. Kentucky	149	1983-84
pop. W. Kentucky	150	1984-85
est. W. Kentucky	151	1985-86
pop. W. Kentucky	152	1986-87
est. W. Kentucky	153	1987-88
pop. W. Kentucky	154	1988-89
est. W. Kentucky	155	1989-90
pop. W. Kentucky	156	1990-91
est. W. Kentucky	157	1991-92
pop. W. Kentucky	158	1992-93
est. W. Kentucky	159	1993-94
pop. W. Kentucky	160	1994-95
est. W. Kentucky	161	1995-96
pop. W. Kentucky	162	1996-97
est. W. Kentucky	163	1997-98
pop. W. Kentucky	164	1998-99
est. W. Kentucky	165	1999-00
pop. W. Kentucky	166	2000-01
est. W. Kentucky	167	2001-02
pop. W. Kentucky	168	2002-03
est. W. Kentucky	169	2003-04
pop. W. Kentucky	170	2004-05
est. W. Kentucky	171	2005-06
pop. W. Kentucky	172	2006-07
est. W. Kentucky	173	2007-08
pop. W. Kentucky	174	2008-09
est. W. Kentucky	175	2009-10
pop. W. Kentucky	176	2010-11
est. W. Kentucky	177	2011-12
pop. W. Kentucky	178	2012-13
est. W. Kentucky	179	2013-14
pop. W. Kentucky	180	2014-15
est. W. Kentucky	181	2015-16
pop. W. Kentucky	182	2016-17
est. W. Kentucky	183	2017-18
pop. W. Kentucky	184	2018-19
est. W. Kentucky	185	2019-20
pop. W. Kentucky	186	2020-21
est. W. Kentucky	187	2021-22
pop. W. Kentucky	188	2022-23
est. W. Kentucky	189	2023-24
pop. W. Kentucky	190	2024-25

1265
1988
2513
46
37

132
1594
2384

Magdalena

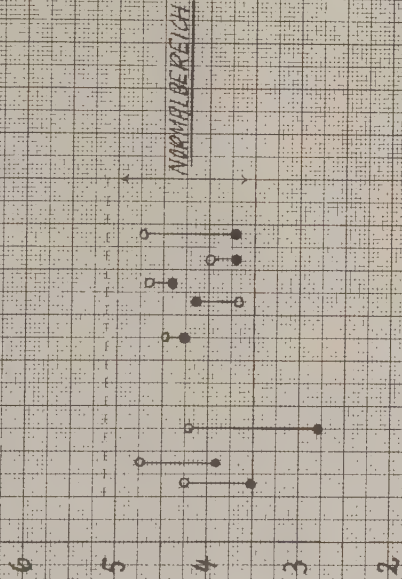
Notionar

Amphiclavus

Amber Linde

K.T.S.

MITALIL



EYDRIY-20113

150 175 200 225 250 275 300 325 350 375

ABB. 3a (SALZARME KOIT)

- = AUSGANGSWERT
- = WERT NACH EYDRIY-BEHANDLUNG

K⁺ S.

mmol/L

6
5
4
3
2

75 100 125 150 175 200 225 250 275 300 325 350 400 500 600 750

ESIGRA-DOSIS

NORMALBEREICH

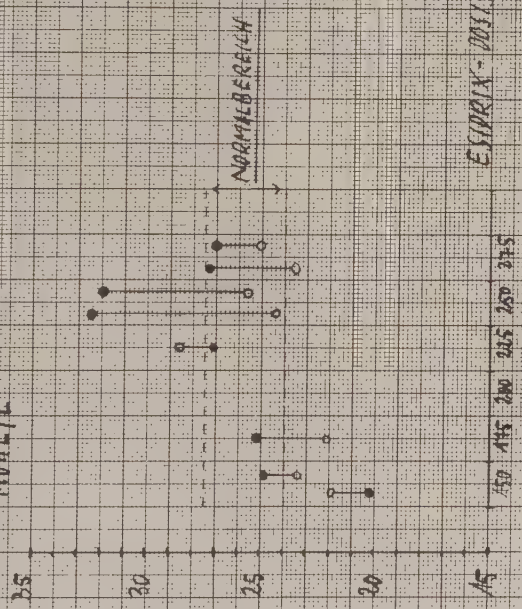
ABB 3 E

(NORMALE NACH-ZEITUNG)

• AUSGANGSWERT

• WERT ZWISCHEN ESIGRA-BEHANDLUNG

HCO_3^- i.S.
mval/l



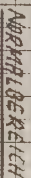
ESIRIX-DOSIS

ABB. 4a (SALZARME KOST)

○ AUSGANGSWERT
● WERT NACH ESIRIX-BEHANDLUNG

25

三



ESDR 15 - 20515

11/10/19

ABB. 46

(NORMAL) No. 2 - 7474419

ADJUTANT GENERAL

WERE NACH EINDRUCKGEHANDLUNG.

Cl⁻ mmol/L
115

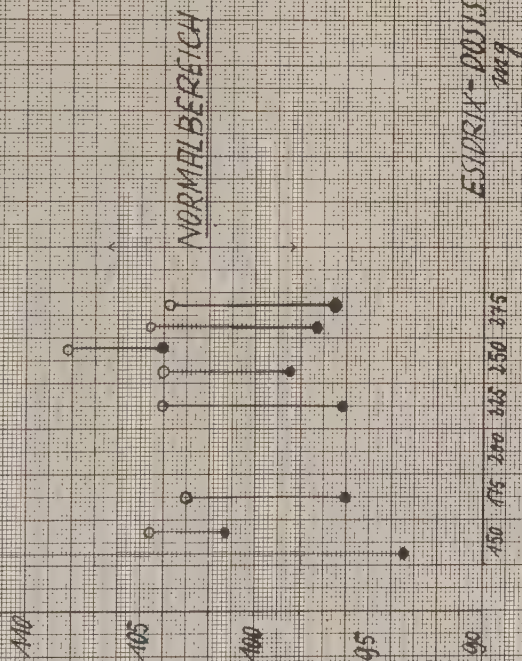
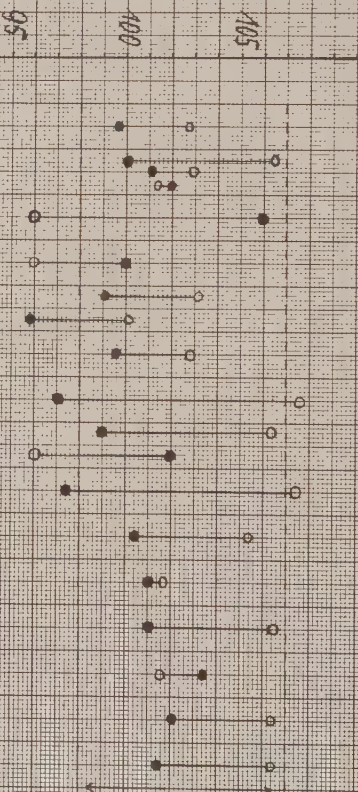


ABB. 5a (SALZARME KOST)

○ - AUSGANGSWERT

● - WERT NACH ESIDRIX-BEHANDLUNG

Ca⁺⁺
mmol/L



NORMALLBEREICH

ESIDRIX - Dosis
mg

Abb. 5b (NORMALE

NaCl-ZUFÜHR)

• • • AUSGANGSWERT
• • • WERT NACH ESIDRIX-BEHANDL.

Setzt man die intracellulären Elektrolyt-Werte zu den in gleichen Fällen gefundenen Serum-Elektrolyt-Werten in Beziehung, so läßt sich feststellen, daß in einem Fall unter Esidrix das Natrium im Serum von 139,0 mval/l auf 129,0 mval/l und das intracelluläre Natrium von 17,9 mval/l auf 9,3 mval/l abgesunken ist und beim zweiten Fall das Natrium im Serum mit 139 mval/l nach Esidrix in der gleichen Höhe blieb, während das Natrium in den Erythrocyten von 19,8 mval/l auf 7,1 mval/l absank. Das Kalium im Serum sank im ersten Fall von 4,2 mval/l auf 2,8 mval/l ab, während es in den Erythrocyten von 100,2 mval/l auf 106,9 mval/l anstieg; im zweiten Fall verminderte sich das Kalium im Serum von 3,8 mval/l auf 2,9 mval/l, in den Erythrocyten stieg es von 98,6 auf 103,5 mval/l an.

III.) Harnelektrolyte

In 2 Fällen wurden unter Esidrix täglich das mit dem Urin ausgeschiedene Kalium und Natrium bestimmt. Es fiel dabei eine erhebliche Steigerung der Natrium- und Kalium-Ausscheidung in den ersten 3 bis 4 Tagen nach Beginn der Esidrix-Verabreichung auf, während denen auch der Blutdruck am deutlichsten absank.

In den beiden Fällen, in denen die täglich ausgeschiedenen Harnelektrolyte bestimmt wurden, sank das Gewicht während einer 10-tägigen Beobachtungszeit ab, im ersten Fall trat eine Gewichtsreduktion von 3%, im zweiten Fall von 6% ein (siehe Abb. 1b und 2).

IV.) Physikalische Kreislaufgrößen

Die unter Esidrix-Medikation bestimmten Einzelgrößen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wie die Tabelle zeigt, sank bei jedem der aufgeführten 9 Patienten der systolische und bei 8 Patienten der diastolische Blutdruck während der Behandlung ab, wobei es gleichzeitig zu einer Verkleinerung der Druckamplitude kam.

Im Mittel betrug bei der durch die Kreislaufanalysen erfaßten Patientengruppe der Abfall des systolischen Druckes 39 mm Hg, des diastolischen Druckes 10 mm Hg; die Blutdruckamplitude wurde im Mittel um 30 mm Hg eingeengt. (Nur in einem Fall kam eine geringfügige Anhebung des diastolischen Druckes zur Beobachtung, während der systolische Druck ebenfalls absank.)

Die Pulsfrequenz fand sich während der Esidrix-Behandlung nicht charakteristisch verändert; es traten sowohl geringfügige Verlangsamungen als auch Beschleunigungen auf, die offenbar jedoch nicht in jedem Fall ursächlich der Esidrix-Behandlung zugeschrieben werden dürfen, sondern wahrscheinlich weitgehend durch andere Kausal-Faktoren, wie z. B. psychogene, bestimmt waren; aber auch physiologische Schwankungsbreiten sind dabei zu berücksichtigen.

Das Schlagvolumen erfuhr in allen Fällen eine Verkleinerung; im Mittel betrug sie 42 ml (Mittelwerte vor Behandlung 105 ml).

In gleicher Weise wurde auch das Minutenvolumen herabgesetzt; im Mittel um 2,7 l (Mittelwerte vor der Behandlung 7,0 l).

Die Volumenelastizität (elastischer Widerstand E') des aorto-iliakalen Windkessels wurde kaum verändert; sie zeigte sich in 7 der 9 Fälle etwas vergrößert, in 2 Fällen in geringem Maße verkleinert, im Mittel jedoch um 10% des Ausgangswertes vergrößert.

Der periphere Gesamtwiderstand des arteriellen Systems errechnete sich nach Eintritt des Esidrix-Effektes in jedem Falle erhöht, im Mittel um etwa 50% des Ausgangswertes.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter der Esidrix-Behandlung eine deutliche Blutdrucksenkung eintrat, am ausgeprägtesten bei der Patientengruppe, die salzarm ernährt wurde (siehe dazu Abb. 1b und 2). Bei der Bestimmung der Serumelektrolyte ist eine geringgradige Verminderung des Natrium im Serum bei der salzarm ernährten Patientengruppe festzustellen gewesen. Zu einer Hypokaliämie im Serum kam es nur in vereinzelten Fällen, wobei die Blutdrucksenkung im wesentlichen der bei den anderen Patienten beobachteten entsprach, d. h. ein über die Norm hinausgehender Blutdruckabfall konnte nicht beobachtet werden. Im übrigen fiel eine Erhöhung des Serum-Bicarbonats unter der Behandlung auf; unter der Voraussetzung einer ausreichenden Nierenfunktion erklärt sie sich infolge Überwiegens des chloruretischen über den Carboanhydrase-hemmenden Effekt; es kam auf diese Weise zu einer metabolischen Alkalose. In den Fällen, in denen es zu einer Bicarbonat-Verminderung im Serum gekommen ist, darf angenommen werden, daß durch NaCl-Verluste eine Verschlechterung der haemodynamischen Situation bereits vorgeschädigter Nieren eintrat und sich so die für eine renale Insuffizienz charakteristische metabolische Acidose einstellte. Zu erwähnen wären noch die in der Mehrzahl der Fälle bei salzarmer Kost aufge-

tretenen deutlichen Hypochlorämien. Bei den erythrocytären Elektrolyt-Bestimmungen kam es zunächst zum Nachweis eines erhöhten Natrium- und Kalium-Gehaltes in den Erythrocyten und nach Behandlung zu einer erheblichen Natrium-Verminderung und zu einem mäßiggradigen Kalium-Anstieg. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß es in den ersten Tagen nach Beginn der Esidrix-Behandlung zu einer stärkergradigen Natriurese und Kaliurese kam und daß während dieser Zeit der Blutdruck am stärksten absank (Abb. 1a und 1b). Wie die Abbildungen zeigen, ging die Elektrolyt-Ausscheidung sehr bald zurück; in Abb. 1b fällt auf, daß bei deutlich verminderter Na-Ausscheidung der Blutdruck wieder anstieg und erst nach verstärkter Natriurese wieder absank. Ein festzustellender Gewichtsverlust dürfte dem Wasserverlust entsprechen.

Das Verhalten des peripheren Gesamtwiderstandes des arteriellen Systems bedarf einiger zusätzlicher Bemerkungen; es könnte den Gedanken aufkommen lassen, daß die Herzarbeit unter der Esidrix-Behandlung insofern ungünstiger wird, als das Herz vor der Esidrix-Therapie ein vergrößertes Volumen bei nur wenig erhöhtem peripherem Widerstand und nach Eintritt des Esidrix-Effektes ein kleineres Volumen jedoch gegen einen stärker erhöhten peripheren Widerstand auszuwerfen hat, d.h. eine scheinbar günstigere "Volumenarbeit" durch eine unökonomischere "Druckarbeit" abgelöst worden ist.

Dieser mögliche Einwand kann unter Hinweis auf die Untersuchungen von WEZLER und SINN entkräftet werden. Bei Zugrundelegung des Poiseuille'schen Gesetzes und der sich daraus ergebenden Druck-Stromstärke-Beziehungen konnten die zitierten Autoren auf Grund sehr exakter mathematisch-physikalisch-biologischer Überlegungen verständlich machen, daß es bei einer Senkung des arteriellen Druckes (insbesondere des arteriellen Mitteldruckes) bei funktionstüchtigen Elementen des arteriellen Systems sekundär zu einer Einengung der peripheren arteriellen Strombahn kommen und sie ihren Ausdruck in einem erhöhten peripheren Gesamtwiderstand finden muß. Nur auf diese Weise kann das arterielle Stromgebiet seinen Fassungsraum verkleinern und sich den durch die Reduzierung der Schlag-Minutenvolumina gegebenen Veränderungen anpassen. Im Gegensatz zu einer primär durch eine erhöhte Vasomotoren-Aktivität hervorgerufenen Drosselung der arteriellen Gefäßperipherie kommt die mit einem Blutdruckabfall einhergehende Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes sekundär durch die elastischen Eigenschaften der arteriellen Gefäße zustande. Der sich unter der Esidrix-Behandlung erhöht errechnete periphere Gesamtwiderstand kann nicht als "Widerstand" im eigentlichen Sinne, d.h. als eine gegen

die Herztätigkeit gerichtete Kraft aufgefaßt werden, er ist zweifellos Ausdruck eines gegenüber den Verhältnissen vor der Behandlung verkleinerten Fassungsraumes des arteriellen Systems.

Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die unter Esidrix eingetretene Senkung des Blutdrucks mit größter Wahrscheinlichkeit zunächst durch eine Verminderung des Schlag- und Minutenvolumens zustande kommt. Als Ursache des kleiner gewordenen Schlag- und Minutenvolumens muß nach der zur Beobachtung gekommenen starken Natriurese sofort nach Behandlungsbeginn, der Senkung des Natrium-Spiegels im Serum und der eingetretenen Gewichtsabnahme, die einem allgemeinen Wasserverlust entsprechen dürfte, eine Abnahme des extracellulären Flüssigkeitsvolumens durch eine vermehrte Kochsalzausscheidung angenommen werden. Die Untersuchungsbefunde stehen in Einklang mit den von vielen Autoren (FREIS u.a.) gemachten Beobachtungen; auch FREIS glaubt, daß aus entsprechend erhobenen Befunden auf eine Verminderung des Plasmavolumens geschlossen werden darf und daß diese die in der Initialphase der Behandlung beobachteten Veränderungen am besten erklären kann.

Da die Natriurese nach einigen Tagen deutlich zurückgeht (Abb. 1a und 1b) und aus der Literatur (WILSON, FREIS) bekannt ist, daß die Reexpansion verloren gegangener Flüssigkeit nicht mit einem Wiederanstieg des Blutdrucks verbunden ist, kann es allerdings kaum Zweifel daran geben, daß das Hydrochlorothiazid (Esidrix) beim Bluthochdruck noch in andere Wirkungsmechanismen eingreift. Die in allen Fällen beobachtete deutliche Erhöhung des diastolischen Druckes weist auch schon darauf hin, daß es sich bei den Patienten nicht nur um einen einfachen Schlag- und Minutenvolumenhochdruck im Sinne von WEZLER und BÖGER gehandelt haben kann, sondern auch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes vorgelegen haben muß.

Da zur Klärung der Frage, ob der periphere Gefäßwiderstand unter Esidrix abgenommen hat, die Kreislaufanalysen leider kein objektives Maß geben konnten, wurde im Wissen um die Bedeutung eines erhöhten Zell-Natrium-Gehaltes in den Gefäßwänden für das Gefäßlumen, durchgeführten Elektrolytbestimmungen in den Erythrocyten besondere Bedeutung beigemessen. (Nachdem die Bestimmung der Elektrolyte im Gewebe in vivo auf große Schwierigkeiten stößt, wurden von verschiedenen Autoren, u.a. von D'AMICO und LOSSE, wenn auch mit gewissen Bedenken, aus dem intraerythrocytären Na-

trium- und Kalium-Gehalt Rückschlüsse auf den Elektrolyt-Gehalt in den Organen und insbesondere in den Gefäßwänden gezogen.)

Die bei 2 Hypertonikern gemachten Beobachtungen eines erheblich erhöhten Natrium-, weniger eines erhöhten Kalium-Gehaltes der Erythrocyten, einer deutlichen Verminderung des Natrium-Gehaltes unter Esidrix und eines leichten Anstiegs des Kalium-Gehaltes dürfen als sehr auffällig angesehen werden. Diese Befunde weisen darauf hin, daß es unter Esidrix auch zu einer Unterbrechung der Natrium-Retention in den Zellen sowie auch zu einer vermehrten Mobilisierung des Natriums aus dem Gewebe - in Anlehnung an K. H. BEYER möglicherweise zum Teil durch eine antagonistische Wirkung zu den Nebennierensteroiden - gekommen ist. Die von ZOLLINGER und Mitarb. festgestellten "Quellungszustände" an den Gefäßwänden der hypertonen "Salzwasser-Ratten" sind dabei auf den Menschen insofern zwanglos zu übertragen, als es wahrscheinlich ist, daß unter Esidrix über eine Abnahme des intracellulären Natrium-Gehaltes eine "Entquellung" der Gefäße und damit eine Erweiterung des Arteriolenlumens eintritt und es auf diese Weise zur Senkung des Blutdrucks, besonders des diastolischen Druckes kommt und das Fortbestehen des erniedrigten Blutdruckniveaus nach Abklingen der "Initialphase" sich damit erklärt. (Bei einer Zunahme des Arteriolenlumens um 10% kommt es zu einer Reduzierung des Durchschnittswiderstandes um 30%.)

Die beobachteten Veränderungen im Kalium-Haushalt könnten die Arbeitshypothese von GENEST untermauern, daß Änderungen der intra-extracellulären Konzentrationsgradienten von Natrium und Kalium den Arteriolentonus grundlegend beeinflussen, wobei möglicherweise auch der intracelluläre Na/K-Quotient eine Rolle spielt. Jedenfalls müssen die gewonnenen Untersuchungsergebnisse in diesem Sinne interpretiert werden, nachdem bekannt ist (siehe oben), daß solche Vorgänge erheblichen Anteil an nervalen Erregungsleitungen und an der Kontraktilität der Muskelfasern haben.

Weitere Auslegungen als die hier jetzt getroffenen erlauben die Untersuchungsbefunde nicht. Es sei nochmals betont, daß der bei den Kreislaufanalysen gefundene erhöhte periphere Widerstand nach Esidrix nichts Negatives im Sinne der hier vertretenen Ansicht, daß er unter Esidrix geringer wird, aussagt; er muß rein rechnerisch größer werden, da er dabei Ausdruck der durch einen Flüssigkeitsverlust sekundär eingeengten peripheren Strombahn ist. Vielleicht könnte in diesem Rahmen noch aus der 10%-igen Zunahme der bei den Kreislaufanalysen gefundenen Volumenelastizität der Schluß gezogen werden, daß durch die "Entquellung" des Gefäßnetzes die Gefäßwände elastischer geworden sind.

Abschließend bleibt zu sagen, daß die unter Esidrix sich verständlicherweise entwickelnde (siehe oben) hypokaliämische, hypochlorämische Alkalose gelegentlich beträchtliches Ausmaß annehmen kann, wobei darauf aufmerksam zu machen wäre, daß eine solche bei Bestehen einer pulmonalen Insuffizienz, welche auch durch eine cardiale Dekompensation bedingt sein kann, noch verstärkt und u. a. durch eine gestörte Nierenfunktion ein Rest-N-Anstieg - wie in einem Fall beobachtet - bewirkt wird, wobei die Nierenfunktionsstörung meist durch eine Hypokaliämie und große Kochsalzverluste zustandekommt; in diesen Fällen wird eine entsprechende Substitutionsbehandlung notwendig sein. Ausgeprägte Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt stellen von vornherein eine relative Kontraindikation gegen eine Esidrix-Therapie dar.

Die unter Esidrix auftretende metabolische Alkalose könnte für die günstigen Effekte bei der Hochdruckbehandlung noch insofern von Wichtigkeit sein, als sie den Kalium-Austritt aus den Zellen verhindert.

SCHLUSSBETRACHTUNG

Nach dem Studium der ebenso umfangreichen wie aber auch oft unübersichtlichen und nicht selten widersprechenden Angaben in der Literatur über die Pathogenese des Bluthochdrucks und der in Frage kommenden Wirkungsmechanismen bei der Esidrix-Behandlung darf abschließend eine Stellungnahme zum Hochdruckproblem - gemeint ist die sog. primäre oder essentielle Hypertonie - abgegeben werden.

Zweifellos kommt dem Natrium zentrale Bedeutung in der Pathogenese des arteriellen Hochdrucks zu, möglicherweise spielt auch das Kalium eine größere Rolle (PERERA u. a.).

Nach dem heutigen Stand der Hochdruckforschung erscheint es naheliegend, daß durch eine "Hyperaktivität" der Nebennieren - die vielerlei Ursachen haben kann - Natrium im intra- und extracellulären Raum vermehrt retiniert wird und es so zu Störungen in der Verteilung der Körperflüssigkeit kommt. Eintretende intracelluläre Wasserretention bringt die Gefäßwände zur Quellung und erhöht somit den peripheren Widerstand. Wahrscheinlich beeinflussen dabei sich auch abspielende intra-extracelluläre Elektrolyt-Verschiebungen den Arteriolentonus noch zusätzlich, insofern als es zu einer Zunahme

der Gefäßreagibilität gegenüber endogenen und exogenen Einwirkungen kommt.

Die Nebennieren kommen nach vielfältigsten Beobachtungen (siehe oben) zweifellos in erster Linie als Organe, die ein solches Geschehen zum Ablauf bringen können, in Betracht, wobei nicht vergessen werden darf, daß sie bei der vegetativen Regulation entscheidend mitwirken; zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang eine verstärkte Nebennierenfunktion bei der präklimakterischen Frau und eine in diesem Alter auffällige Häufung der Entwicklung eines Bluthochdrucks.

Nachdem aber auch bei adrenalectomierten Tieren unter erhöhter und langdauernder Kochsalzzufuhr eine Hypertonie eintreten kann, ist noch an weitere "Steuerungsorgane" zu denken.

Aufgabe eines erfolgversprechenden Vorgehens in der Hochdruckbehandlung muß die Verhinderung der verstärkten Natrium-Retention bzw. die Verminderung eines einmal erhöhten Natrium-Gehaltes im Gewebe sein. Außerdem sollte versucht werden, durch eine zentral-sedierende Behandlung Impulse für das "Erfangsorgan" auszuschalten (hierauf beruht die Wirkung der Rauwolfia-Alkaloide), oder den humoralen Wirkungsbereich durch Blockierung der die Gefäße versorgenden Nerven einzuschränken bzw. zu unterbinden (darauf beruht u. a. die Wirkung der Ganglienblocker).

Esidrix hat bei der unzweifelhaft großen Bedeutung des Kochsalzes für den Bluthochdruck durch seine Beeinflussung des Elektrolyt- und insbesondere des Natriumhaushaltes einen großen Fortschritt in der Hochdruckbehandlung gebracht.

LITERATUR

1. Adelsberg, D., H. R. Coler, J. Laval:
J. Mt. Sinai Hosp. 12, 984 (1946).
2. Aleksandrow, D., W. Wysnacka, J. Gajewski:
New Engl. J. Med. 260, 51 (1959).
3. Allen, E. V. :
J. Amer. Med. Ass. 24 (1920).
4. Allen, Sherill:
5. metabol. Res. 2, 429 (1922).
5. Ambard, Beaujard:
Semaine méd. Paris 133 (1905).
6. Baldwin, D. S., A. W. Biggs, W. Goldring; H. W. Hulet, H. Chaisis:
Amer. J. Med. 24, 893 (1958).
7. Bartorelli, C., in: "Essentielle Hypertonie",
Ein internationales Symposion,
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
8. Beyer, K. H. :
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 363 (1958).
9. Bilecki, G. : "Hypertonie",
G. Fischer-Verlag Stuttgart (1958).
10. Boeger, A., K. Wezler:
Klin. Wschr. I, 401 (1939).
11. - Erg. Physiol. 41, 292 (1939).
12. Böhm, P., A. F  ngers, K. Kaiser:
  rztl. Wschr. 10, 289 (1955).
13. Brahms, O., K. K  hns:
Med. 25, 707 (1959).
14. Braun-Menendez, E. : in: Hypertension. A Ciba Foundation Sympos.,
Churchill, London (1954).
15. Broemser, Ph., O. F. Ranke:
Z. Biol. 90, 467 (1930).
16. Chart, J., A. A. Renzi, W. Barett, H. Sheppard:
Schweiz. Med. Wschr. 89, 325 (1959).
17. Castleman, B., R. H. Smithwick:
N. England J. Med. 239, 732 (1948).
18. Cottier, P. T., J. M. Weller, S. W. Hoobler:
Circulation 17, 750 (1958).
19. Dahl, L. K., in: "Essentielle Hypertonie".
Ein internationales Symposion.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).

20. D'Amico, G. :
Amer. J. Med. Sci. 236, 156 (1958).
21. Dueberg, R. :
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1640 (1961).
22. De Stevens, G., L. H. Werner, A. Halamandaris, S. Ricca jr. :
Experientia 14, 463 (1958).
23. Dinon, L. R., Y. S. Kim, J. B. V. Veer :
Amer. J. Med. Sci. 236, 533 (1958).
24. Dole, V. P. :
J. Clin. Invest. 32, 312 (1953).
25. Dustan, P. H., G. R. Cumming, A. C. Gorcoran, I. H. Page :
Circulation 19, 360 (1959).
26. - , R. E. Schneckloth, A. C. Gorcoran, I. H. Page :
Circulation 18, 644 (1958).
27. Eichelberger, L. :
J. Exper. Med. 77, 205 (1943).
28. Eurmman, zit. bei G. Bilecki :
"Hypertonie", G. Fischer-Verlag Stuttgart (1958).
29. Fahr, Th., F. Volhard :
Dtsch. Arch. Klin. Med. 188, 473 (1942).
30. Farnsworth, E. B., M. H. Barker :
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 52, 74 (1943).
31. Finnerty, F. A., J. H. Buchholz et al. :
Circulation 18, 4/II, 718 (1959).
32. Fishberg, A. M. :
J. Amer. Med. Ass. 137, 670 (1948).
33. Fregly, M. J. :
Amer. J. Physiol. 191, 542 (1957).
34. Freed, S. C., S. St. George, R. H. Rosenmann :
Circulation Res. 7, 219 (1959).
35. Freis, E. D., in: "Essentielle Hypertonie".
Ein internationales Symposium.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
36. Friedberg, C. K., in: Diuresis and Diuretics.
An Internat. Sympos.
Ed.: E. Buchborn, K. D. Boch. Berlin: Springer-Verlag 1959.
37. Friedmann, S. M., J. D. Jamieson, C. L. Friedmann :
Circulation Res. 7, 44 (1959).
38. Füngers, A., K. Kaiser, P. Martini :
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 603 (1958).

39. Fukuda, T. :
Union méd. Canada 80, 1278 (1951).
40. Genest, J., in: "Essentielle Hypertonie".
Ein internationales Symposium.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
41. Genest, J., E. Koiw, W. Nowaczynski, T. Sandor:
Acta endocr. (1960).
42. Gillespie, R. D. :
J. Physiol. 58, 425 (1924).
43. Goldblatt, H. :
J. exper. Med. NY, 59, 347 (1934).
44. Goldblatt, H., J. R. Kahn:
J. Amer. Med. Ass. 110, 686 (1938).
45. Goldblatt, H., J. R. Kahn, Braden, Hoyt:
J. Mt. Sinai Hosp. VIII (1942).
46. Grollmann, A. T., R. Harrison, J. R. Williams jr. :
J. Pharmacol., Exper. Therap. 69, 149 (1940).
47. Grollmann, A. T. :
Endocrinology 63, 460 (1958).
48. Grollmann, A. T., A. Shapiro:
J. Clin. Invest. 32, 312 (1953).
49. Grollmann, A. T., in: "Essentielle Hypertonie".
Ein internationales Symposium.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
50. Groß, F. :
Klin. Wschr. 1958/II, 693.
51. Groß, F., in: 25. Nauheimer Fortbildungslehrgang 1959.
Steinkopff-Verlag.
52. Groß, F., in: "Essentielle Hypertonie".
Ein internationales Symposium.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.
53. Groß, F., H. Schmidt:
Arch. exper. Path. u. Pharm. 233, 311 (1958).
54. Groß, F. :
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 1959.
55. Haddy, F. J., D. Emanuel, J. Scott:
Physiologist 1, 131 (1958).
56. Hänze, S. :
Ärzt. Wschr. 23, 436 (1959).

57. Hänze, S.: Symposion Mainz 1962
"Klinik und Therapie der Kollapszustände".
58. Hannenson, I. B., H. H. Taussky, N. Polasky, W. Ranschoff, B. F. Miller:
Circulation 20, 498 (1959).
59. Hartwich, A.:
Kongr. inn. Med. 40, 303 (1928).
60. Headings, V. E., P. A. Rondell, D. F. Bohr:
Amer. J. Physiol. 199, 783 (1960).
61. Hines, E. A.:
Amer. Heart J. 19, 408 (1940).
62. Hoff, zit. bei Bilecki: "Hypertonie",
G. Fischer-Verlag (1958).
63. Hollander, W., R. W. Wilkins:
Boston Med. Quart. 8, 69 (1957).
64. Holtmeier, H. J.: "Kochsalzarme Kost",
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1960).
65. Jamieson, J. D., S. M. Friedmann:
Circulation Res. 9, 996 (1961).
66. Kahler, H.:
Erg. inn. Med. 24, 265 (1924).
67. Knowlton, A. I., E. N. Loeb, H. C. Stoerk, B. C. Seegal:
J. Exper. Med. 85, 187 (1947).
68. Kempner, W.:
Amer. J. Med. Ass. 125, 48, 60 (1944).
69. - Z. f. klin. Med. 152, 328 (1954).
70. Krück, F.:
Ärztl. Wschr. 13, 1058 (1958).
71. Laragh, J. H., S. Ulick, W. Januszewicz, Q. B. Deming, W. G. Kelly,
S. Liebermann:
Circulation 20, 725 (1959).
72. Laramore, D. C., A. Grollmann:
Amer. J. Physiol. 161, 278 (1950).
73. Lenel, R. L., N. Katz, S. Rodbard:
Amer. J. Physiol. 152, 557 (1948).
74. Leonhard, E.:
Amer. J. Physiol. 189, 185 (1957).
75. Levy, R. L. und Mitarb.:
Amer. J. Med. Ass. 126, 899 (1944).
76. Losse, H., in: Symposion über Diurese und Diuretica, Herrenchiemsee
Juni 1958. Springer-Verlag Heidelberg (1959).

77. Losse, H., F. Hinsen, I. v. Finkenstein:
Medizinische 1958, Nr. 19.
78. Losse, H., H. Wehmeyer:
Dtsch. med. Wschr. 1960.
79. Losse, H., W. Strobel, H. Wesselkock:
Münch. Med. Wschr. 101, 15, 677 (1959).
80. Losse, H., H. Zumkley, H. Wehmeyer:
Z. f. Kreislaufforschg. 51, 1/2, 43 (1962).
81. McQuarrie, I. :
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 10, 239 (1935).
82. Meneely, G. R., R. G. Tucker, W. J. Darby, S. H. Auerbach:
J. Exper. Med. 98, 71 (1953).
83. Meneely, G. R. und Mitarb. :
Amer. J. Med. 16, 599 (1954).
84. Mertz, D. P. :
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmac. 237, 71 (1959).
85. - Verh. Ges. inn. Med. 65 (1959).
86. Mertz, D. P., G. Schettler:
Med. Klin. 54, 782 (1959).
87. Nonnenbruch, W., zit. bei Bilecki: "Hypertonie",
G. Fischer-Verlag Stuttgart (1958).
88. Novello, F. C., J. M. Sprague:
Amer. Chem. Soc. 79, 2028 (1957).
89. Perera, G. A. :
Z. clin. Invest. 32, 633 (1953).
90. Pickering, G. W. :
High blood pressure, New York (1955).
91. Pitts, R. F. et al. :
Amer. J. Physiol. 126, 673 (1939).
92. Raab, W. :
Ergeb. inn. Med. 46, 452 (1934).
93. Redleaf, P. D., L. Tobian:
Circulation Res. 6, 343 (1958).
94. Richterich, R. :
Klin. Wschr. 37, 7, 355 (1959).
95. Richterich, R., P. Spring, H. Thönen:
Schweiz. med. Wschr. 1959, 353.
96. Rosenmann, R. H., S. C. Freed, M. Friedmann:
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 78, 77 (1951).

97. Rosenmann, R. H., S. C. Freed, M. Friedmann:
Circulation 5, 412 (1952).
98. Roblin, zit. bei: H. Losse:
Münch. Med. Wschr. 101, 15, 677 (1955).
99. Ross, E. J. :
Clin. Sc. 15, 81 (1956).
100. Sapirstein, L. A., W. L. Brandt, D. R. Druby:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73, 82 (1950).
101. Sapirstein, L. A. :
Proc. Council High Blood Pressure Research 6, 28 (1957).
102. Sarre, H., P. v. Dittrich:
Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 13, Springer-
Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960).
103. Schlecht, H. :
Arch. f. Kreislaufforschung XV, H. 1/6 (1949).
104. Schwartz, W. B., zit. bei H. Losse:
Münch. med. Wschr. 15, 677 (1959).
105. Skeggs, L. T., J. R. Kahn, N. P. Shumway:
Circulation 3, 384 (1951).
106. Selye, H., C. E. Hall, E. M. Rowley:
Canad. Med. Ass. J. 49, 8 (1943).
107. Spühler, O., F. Pupato:
Schweiz. med. Wschr. 88, 48, 1209 (1958).
108. Taussig u. Remsen: zit. bei Bilecki: "Hypertonie",
G. Fischer-Verlag Stuttgart (1958).
109. Tobian, L., J. T. Binion:
Circulation 5, 754 (1952).
110. - J. Clin. Invest. 33, 1407 (1954).
111. Tobian, L., A. Fox:
J. Clin. Invest. 35, 297 (1956).
112. Tobian, L. :
J. Clin. Invest. 35, 740 (1956).
113. - Physiol. Rev. 40, 280 (1960).
114. Vick, J., H. E. Ederstrom, T. Verger:
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 93, 536 (1956).
115. Volhard, F. :
Handbuch der inn. Medizin, 2. Aufl., Bd. VI,
Verlag Springer, Berlin.

116. Weiss, A. :
Arch.f. Kreislaufforschg. 18, 301 (1952).
117. Weissbecker, L., Staudinger: zit. bei Bilecki: "Hypertonie",
G.Fischer-Verlag Stuttgart (1958).
118. Weitz, W. :
"Die Vererbung inn. Krankheiten",
Verlag H. H. Nölke, Hamburg (1948).
119. Weston, R. E. :
J. Clin. Invest. 29, 639 (1950).
120. Wezler, K., W. Sinn:
"Das Strömungsgesetz des Kreislaufs",
Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg (1953).
121. Wilkins, R. W., J. W. Culbertson:
Trans. Ass. Amer. Phys. 60, 195 (1947).
122. Wilkins, R. W. :
Engl. J. Med. 1957, 1026.
123. - Schweiz. Med. Wschr. 88, 30, 745 (1958).
124. Wilkins, R. W., W. Hollander, A. V. Chobanian:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 4, 465 (1958).
125. Wilson, I. M., E. D. Freis:
Circulation 20, 1028 (1959).
126. Zatuchin, J. und Mitarb. :
Am. J. Med. Sci. 237, 479 (1959).
127. Zollinger, H. U., A. Hauser, H. Fehlmann, G. Curti:
Schweiz. med. Wschr. 45, 1272 (1954).
128. Zsotér, T., M. Szabo:
Circulation Res. 6, 476 (1958).

LEBENS LAUF

Am 28.6.1921 wurde ich als Sohn des Oberwerkmeisters der Deutschen Reichsbahn Johannes Hiller und seiner Ehefrau Maria, geb. Ladner, in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren. Dort besuchte ich von 1928 bis 1932 die Volksschule, anschließend die Gottlieb-Daimler-Oberschule; im Januar 1940 erhielt ich die Reife zuerkannt. Von 1940 bis 1945 gehörte ich der Deutschen Wehrmacht an. 1943 konnte ich das Medizinstudium in Tübingen aufnehmen, mußte es aber nach zwei Semestern unterbrechen. Nach einer schweren Verwundung im März 1945 wurde ich am rechten Oberschenkel amputiert. Nachdem ich das Medizinstudium fortsetzen konnte, machte ich im Sommer 1952 das Medizinische Staatsexamen an der Universität Mainz. Die weitere ärztliche Ausbildung erhielt ich in der Medizinischen Universitätspoliklinik Mainz.

Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.

